П.Ф. Литвицкий

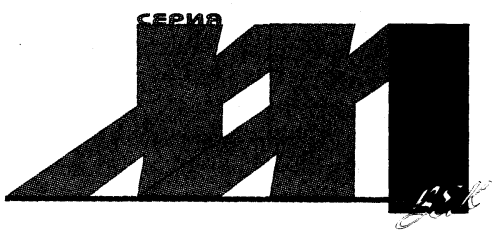
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В двух томах

Том
1

Второе издание,
исправленное и дополненное

Рекомендовано УМО по медицинскому
и фармацевтическому образованию России
и Министерством здравоохранения Российской
Федерации в качестве учебника для студентов
медицинских вузов



**Учебник
для вузов**

МОСКВА
ГЭОТАР-МЕД
2003

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я73
Л64

Рецензенты:

Доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московского государственного медико-стоматологического университета, заслуженный деятель науки РФ *А.И. Воложин*

Доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Российского университета дружбы народов *В.А. Фролов*

Научный редактор — доктор мед. наук, профессор, главный редактор издательского дома «ГЭОТАР-МЕД» *Э.Г. Улумбеков*

Литвицкий П.Ф.

Л64 Патофизиология: Учебник: В 2 т. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — Т. 1. — 752 с.: ил. — (Серия «XXI век»).

ISBN 5-9231-0333-8 (т. 1)

ISBN 5-9231-0332-X (общ.)

В учебнике изложены материалы, характеризующие предмет, цели, методы патофизиологии; основные понятия нозологии, общей этиологии и патогенеза; современные представления о типовых патологических процессах, типовых формах патологии органов и физиологических систем; отдельных, наиболее распространённых болезнях и синдромах, принципах их выявления, лечения и профилактики. Учебник подготовлен с учётом программ по патофизиологии, клинической патофизиологии, экзамена кандидатского минимума по специальности «Патофизиология» — 14.00.16, а также квалификационных характеристик выпускников медицинского вуза. Материалы учебника необходимы и минимально достаточны для формирования основ рационального врачебного мышления. Учебник является частью учебного комплекса, в который входят также «Задачи и тестовые задания по патофизиологии» и «Методическое руководство к занятиям по патофизиологии».

Предназначен студентам медицинских вузов.

УДК 616-092(075.8)
ББК 52.5я73

ISBN 5-9231-0333-8 (т. 1)
ISBN 5-9231-0332-X (общ.)

Предисловие

В 2000 г. изданы Государственные образовательные стандарты высшего профессионального образования, квалификационные характеристики выпускников медицинского вуза, подготовлена программа экзамена кандидатского минимума по специальности «Патофизиология» — 14.00.16. Указанные документы, а также выход образовательного процесса за рамки национальных научно-педагогических школ потребовали создания учебной литературы нового типа по патофизиологии, не только отражающей современный уровень специальных знаний, но и соответствующей требованиям педагогики и психологии высшей школы.

Настоящий учебник является составной частью подготовленного сотрудниками кафедры патофизиологии ММА им. И.М. Сеченова учебного комплекса. В этот комплекс входят учебник «Патофизиология», «Задачи и тестовые задания по патофизиологии», «Методическое руководство к занятиям по патофизиологии».

Конечной целью учебного курса патофизиологии является формирование у учащихся:

- умения проводить патофизиологический анализ профессиональных (врачебных) задач на основе знаний общих закономерностей и конкретных механизмов возникновения, развития и завершения патологических процессов, отдельных болезней и болезненных состояний, принципов и методов их выявления (диагностики), лечения и профилактики;
- методологической, методической и практической основы клинического мышления и рационального действия врача.

Понятие «патофизиологический анализ» подразумевает:

- анализ и оценку конкретных данных о пациенте, а при необходимости — дополнительно востребованных клинико-лабораторных и других сведений;
- формулирование на этой основе аргументированного (!) заключения о возможных причинах и условиях возникновения, механизмах развития, принципах и методах диагностики и устранения (терапии) конкретных патологических процессов, реакций, состояний и болезней.

Материал учебника изложен в двух частях (соответственно два тома):

часть I (том 1) «Общая патофизиология» (общая нозология и типовые патологические процессы);

часть II (том 2) «Частная патофизиология» (типовые формы патологии органов и физиологических систем).

Оптимальным является поэтапное изучение отдельных тем дисциплины:

первый этап — формирование научных представлений о том или ином патологическом процессе, форме патологии или болезни в процессе освоения материалов учебника;

второй этап — оценка уровня теоретической подготовки с использованием контрольно-обучающих тестов (они приводятся в сборнике задач и тестовых заданий по патофизиологии).

третий этап — отработка умения по применению теоретических знаний на практике: в процессе проведения патофизиологического анализа конкретных ситуационных и клинико-лабораторных задач.

В текст учебника включены схемы по ключевым вопросам этиологии и патогенеза патологических процессов, состояний и болезней. Эти схемы могут дополнительно использоваться как алгоритм или основа ориентировочной деятельности при решении ситуационных и клинико-лабораторных задач, приводимых в сборнике: «Задачи и тестовые задания по патофизиологии» (в нём даются обучающие и контролирующие задачи, а также алгоритмы их решения).

Во второй том учебника включены приложения:

- Словарь терминов, содержащий в алфавитном порядке краткие сведения обо всех упомянутых в тексте учебника ключевых понятиях, а также развёрнутая клиническая характеристика многих конкретных нозологических единиц;
- Авторский справочник с краткими сведениями об упомянутых в тексте учебника учёных;
- Словарик ударений;
- Лабораторные показатели.

В конце каждого тома имеется Предметный указатель, упрощающий работу с книгой.

Авторы надеются, что настоящий учебник и комплекс в целом будут полезными для студентов и преподавателей. Автор и издательство будут признательны за предложения, замечания и отзывы. Просьба направлять их по адресу: 119828, Москва, Малая Пироговская, 1а (телефон 095-246-42-60), а также по электронной почте: <litvicki@mmascience.ru> — автор, <info@geotar.ru> — издательство, <eg@online.kzn.ru, EG_phone@mail.ru, eg@geotar.ru > — главный редактор издательства и настоящего издания.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ММА им. И.М. Сеченова
проф. П.Ф. Литвицкий

Список сокращений

* *или* # — с последующим кодом из 6 цифр (символы * *или* # указывают на наличие аллелей, разных фенотипов заболевания или же включение в состав нозологической единицы нескольких и разных поражённых генов) — менделевское наследование (по http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/)

⇔ — синоним

ℜ — аутосомное доминантное наследование

ρ — аутосомное рецессивное наследование

ℵ — связанное с Х-хромосомой наследование

В-клетки — (*В* произносят как *бэ*) — В-лимфоциты

С1, С2 и т.д. — (*С* произносят как *си*) — компоненты системы комплемента 1, 2 и т.д.

Ca^{2+} — катион(ы) кальция, ион(ы) кальция; ионизированный (свободный) кальций

CD — (от cluster of differentiation [произносят как *си ди*]) — кластер дифференцировки, см. «Маркёр»

Cl^- — анион(ы) хлора

Fab — см. «Фрагмент»

Fc — (произносят как *эф си*), см. «Фрагмент»

H^+ — ион(ы) водорода

$[H^+]$ — концентрация ионов водорода

Hb — гемоглобин

HbCO — карбоксигемоглобин

HbO_2 — гемоглобин оксигенированный

HLA — (произносят как *эйч эль эй*, от human leukocyte antigens), см. «Антиген», см. «MHC»

Ht — гематокрит

ICAM — (от Intercellular Adhesion Molecule, CD54) молекула межклеточной адгезии

Ig — иммуноглобулин, иммуноглобулины

IQ — Intelligence quotient, см. «Коэффициент»

K^+ — катион(ы) калия

$[K^+]$ — концентрация ионов калия

LFA — (от Lymphocyte Function-Associated Antigen) — связанный с функцией лимфоцитов Аг (интегрин), рецептор ICAM1 (CD54)

MetHb — метгемоглобин

MHC — (произносят как *эм эйч си*, от major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости

M_r — кажущаяся молекулярная масса

Na^+ — катион(ы) натрия

$[Na^+]$ — концентрация ионов натрия
NA — Nomina Anatomica (Анатомическая номенклатура)
NCAM — (от Neural Cell Adhesion Molecule) — молекула адгезии нервных клеток
NMDA — N–Methyl–D–Aspartate
p — короткое плечо хромосомы (при номере хромосомы)
p_aCO_2 — парциальное напряжение двуокиси углерода в артериальной крови
PAF — (от Platelet Activating Factor) — фактор активации тромбоцитов
p_AO_2 — парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе
p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
pCO_2 — парциальное давление двуокиси углерода
PECAM1 — (от Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule, CD31) — молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия
pO_2 — парциальное давление кислорода
p_vCO_2 — парциальное напряжение двуокиси углерода в венозной крови
p_vO_2 — парциальное напряжение кислорода в венозной крови
q — длинное плечо хромосомы (при номере хромосомы)
S_aO_2 — сатурация (насыщение) Hb кислородом в артериальной крови
S_vO_2 — сатурация (насыщение) Hb кислородом в венозной крови
t(x;xx) — транслокация между хромосомами [например, t(9;22) — транслокация между хромосомами 9 и 22]
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тетрайодтиронин, тироксин
Т-клетки — Т-лимфоциты
V_aO_2 — объёмное содержание кислорода в артериальной крови
V/Q — вентиляционно-перфузионный
VCAM1 — (от Vascular Cell Adhesion Molecule) — молекула адгезии сосудистых клеток
VLA — (от Very Late Activation protein) — очень поздно активируемый белок
V_vO_2 — объёмное содержание кислорода в венозной крови
АВ — атриовентрикулярный, также AV
Аг — антиген, антигены
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
апоЛП — аполипопротеин
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — антитело, антитела
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
БАВ — биологически активное вещество информационного характера
БЦЖ — вакцина *Кальметта–Герена* (BCG — bacillus Calmette–Guerin) — вакцинный штамм *Mycobacterium bovis* пониженной вирулентности
в/в — внутривенно, внутривенный
ВЖК — высшие жирные кислоты
в/м — внутримышечно, внутримышечный
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВНД — высшая нервная деятельность
ВПР — врождённый порок развития
ГАМК — γ-аминомасляная кислота

ГМК — гладкомышечная клетка
ГПК — глюкоза плазмы крови
Д — дальтон
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (крови)
ЖЁЛ — жизненная ёмкость лёгких
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
инфБ — инфекционная болезнь
ИБН — система иммунобиологического надзора
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет
ИЛ — интерлейкин, интерлейкины
ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет
инфП — инфекционный процесс
ИФН — интерферон, интерфероны
КЭАг — карциноэмбриональный Аг
кДа — килодальтон
КТ — кетоновые тела
КЩР — кислотно-щелочное равновесие
КФ — Классификация ферментов (<http: //www.expasy.ch/sprot/enzyme.html>). КФ приведены по Enzyme Nomenclature (NC-IUBMB, Комитет по номенклатуре Международного союза по биохимии и молекулярной биологии)
КФК — креатинфосфокиназа
ЛГ — лютеинизирующий гормон, лютропин
ЛП — липопротеины
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПЛаза — липопротеин липаза
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛПС — липополисахарид
ЛС — лекарственное средство
МВЛ — максимальная вентиляция лёгких
МК — молочная кислота
МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр
МОД — минутный объём дыхания
МОК — минутный объём кровообращения
МП — мембранный потенциал (покоя)
МСФ — микробоцидная система фагоцитов
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОЁЛ — общая ёмкость лёгких
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ООЛ — остаточный объём лёгких
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК — объём циркулирующей крови
ПВ — протромбиновое время
Пг — простагландин
ПД — потенциал действия
п/к — подкожно, подкожный

ПТГ — паратиреоидный гормон
СД — сахарный диабет
СЕ — субъединица
СКВ — системная красная волчанка
СМЖ — спинномозговая жидкость, ликвор
СНАДГ — синдром неадекватной секреции АДГ
СОД — супероксиддисмутаза
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПОЛ — свободнорадикальное перекисное окисление липидов
ССС — сердечно-сосудистая система
СТГ — соматотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовый
ТК — титруемая кислотность (суточной мочи)
ТТГ — тиреотропный гормон
ФЖЁЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких
$ФЖЁЛ_1$ — объём форсированного выдоха за 1 с
ФНО — фактор некроза опухолей
ФНОα — фактор некроза опухолей α
ФОЁ — функциональная остаточная ёмкость лёгких
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин
ХГТ — хорионический гонадотропин
ХЛЛ — хронический лимфобластный лейкоз
ХМЛ — хронический миелобластный лейкоз
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЧСС — частота сердечных сокращений (в минуту)
ЧТВ — частичное тромбопластиновое время
ЭКГ — электрокардиограмма
ЦНС — центральная нервная система

ГЛАВА 1

ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДМЕТ

Бог породил Эскулапа
Эскулап породил Патофизиолога.
Эскулап и Патофизиолог,
объединившись Мыслью и Действием,
овладели Божественным даром Врачевания.

П.Ф.

Патофизиология прошла сложный путь становления. Развитие патофизиологии, научной и практической медицины — тесно взаимозависимые процессы. Именно это определило зарождение патофизиологии в прошлом (когда её обозначали как «общая патология») и существенно влияет на её развитие в настоящее время.

Менялись название и место патофизиологии в системе подготовки врачей и в медицинской науке, но всегда сохранялась и сохраняется потребность в ней как в интегрирующей и аналитической научной специальности и учебной дисциплине. Обусловлено это тем, что именно патофизиологи занимаются выявлением, описанием и объяснением причин, условий, конкретных и общих механизмов возникновения, развития, а также исходов болезней и болезненных состояний. На основе этих знаний разрабатываются и обосновываются принципы и методы их диагностики, терапии и профилактики.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ТЕРМИНА «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

Ясных указаний о времени возникновения термина «патофизиология» обнаружить не удаётся. И всё же при знакомстве с одним из ранних печатных медицинских изданий «De naturali parte medicinae» («О естественных частях медицины», 1542, Ж. Фернель) создаётся вполне определённое убеждение, что возникновение болезни сопровождается переходом организма в мир новых и своеобразных законов. И эти законы не идентичны тем, которым подчинена жизнедеятельность здорового организма. В связи с этим ту область медицины, которая изучает особенности жизнедеятельности больного («болеющего») организма, автор обозначил как патология (патологическая физиология).

Одним из первых руководств, название которого включало термин «патологическая физиология», является труд А.Ф. Геккера «Grundriss der Physiologia pathologica» («Основы патологической физиологии», 1791). Это руководство имелось в Научной библиотеке Императорского Московского университета и использовалось его преподавателями и студентами. Следует упомянуть также книгу L. Gailliot «Pathologie generale et physiologie pathologique» (Л. Гайо, «Общая патология и патологическая физиология»), вышедшую в 1819 г.

Таким образом, термин и содержание основ патофизиологии сформировались уже к началу XVIII века. Позднее, в 1849 г., профессор Московского университета А.И. Полунин опубликовал учебную программу по патологической физиологии, а в 1852 г. — «Введение в патологию» (где он применяет термин «патологическая физиология»). В 1878 г. проф. В.В. Пашутин издал «Лекции общей патологии (патологической физиологии)».

Анализ содержания названных и других работ даёт основание для заключения: патофизиология изучает существо, естественную природу болезней: причины возникновения, закономерности их развития и исходов. Это вытекает и из этимологии термина «патофизиология» (гр. *pathos* — страдание, болезнь; *physis* — природа, сущность; *logos* — учение, наука).

В различные годы и в разных странах для обозначения патофизиологии применяли также термины «общая патология», «патология», «клиническая физиология», «экспериментальная медицина», «сравнительная физиология», «общая и сравнительная патология».

В настоящее время термин «патофизиология» применяют для обозначения раздела медицины и биологии, изучающего и описывающего конкретные механизмы и общие закономерности возникновения, развития и завершения болезней и патологических процессов; формулирующего принципы и методы их диагностики, лечения и профилактики; разрабатывающего общее учение о болезни и больном человеке.

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ В РОССИИ

Первые самостоятельные кафедры патофизиологии в России были организованы на медицинских факультетах Киевского университета Святого Владимира и Императорского Московского университета. Они относились к числу немногих кафедр патологической физиологии (или общей патологии, как их тогда обозначали), имевшихся в европейских университетах.

Предпосылки создания кафедры патофизиологии (общей патологии) созрели в Императорском Московском университете ещё во второй половине XVIII века. Становление кафедры патофизиологии медицинского факультета Московского университета, в свою очередь, создало основу для формирования подобных кафедр в других медицинских вузах России.

Этапом зарождения патофизиологии в России можно считать преподавание её элементов на медицинском факультете Императорского Московского университета. Так, проф. С.Г. Зыбелин уже с 1765 г. читает курс теоретической медицины, включающий физиологию, патологию, диететику и терапию.

В 1804 г. в соответствии с Уставом Московского университета на его медицинском факультете было создано шесть самостоятельных кафедр. В их числе — кафедра патологии, терапии и клиники, которой в разные годы руководили профессора Ф.Г. Политковский, Ф.И. Барсук-Моисеев, М.Я. Мудров и др. При этом М.Я. Мудров подчёркивал, что преподаватель «экзаменует больного, объясняет причины» и показывает признаки болезни.

Таким образом, элементы знаний патологии, хотя и носившие по большей части умозрительный характер, студенты медицинского факультета осваивали в курсе теоретической медицины.

Вместе с тем преподаватели медицинского факультета Императорского Московского университета начали осознавать необходимость специального исследования процессов, лежащих в основе возникновения и развития болезней. На эту необходимость указывал проф. М.Я. Мудров в 1825 г. в своих предложениях по новому Уставу Московского университета, направленных министру народного просвещения России и обозначенных им как мнение «об учреждении новой кафедры для анатомии патологической и для физиологии сравнительной». В этом документе проф. М.Я. Мудров аргументирует необходимость включения патологической анатомии и сравнительной физиологии (патологической физиологии) в число самостоятельных учебных дисциплин с организацией особой («нарочной») кафедры. Некоторое время спустя питомец Московского университета К.В. Лебедев издаёт первое руководство по клинической патологии «Общая антропопатология» (1832).

Мнение проф. М.Я. Мудрова было учтено в новом Уставе Московского университета 1835 г.: учреждалась кафедра физиологии и общей патологии. Кафедру возглавил проф. А.М. Филомафитский, который привлекал сведения из экспериментальной физиологии для объяснения возможных причин возникновения, механизмов развития и сущности ряда болезней человека. На кафедре физиологии и общей патологии проводились эксперименты на животных по изучению действия на организм наркотических средств (эфира, хлороформа), последствий переливания крови, удаления почек, нарушений мочевыведения и др.

В 40-е годы XIX века в России началась подготовка к очередной реформе системы медицинского образования. Помимо прочего, подразумевалась организация медицинского факультета в университете Святого Владимира в Киеве (для нужд южной части России) и реорганизация медицинского факультета Императорского Московского университета (для подготовки врачей в северном регионе Империи).

При организации медицинского факультета в университете Святого Владимира известный отечественный хирург Н.И. Пирогов настоял на необходимости создания на этом факультете специальной кафедры патологической анатомии и патологической физиологии. Проф. Н.И. Пирогов считал, что на этой кафедре нужно изучать и преподавать будущим врачам «патологию в нашем смысле слова, т.е. патологическую анатомию и физиологию, взятые вместе». В соответствии с принятым в 1842 г. Уставом университета в Киеве в 1845 г. начала работу первая в России кафедра патологической физиологии с патологической

анатомией. Возглавил её ученик Н.И. Пирогова Н.И. Козлов. Этот факт означал завершение этапа становления (зарождения) самостоятельной кафедры и начало преподавания специального учебного курса патофизиологии для врачей России.

В том же году правительство России приняло «Дополнительное постановление о медицинском факультете Императорского Московского университета» (07.12.1845). В соответствии с ним предусматривалось создание единой кафедры патологической анатомии и патологической физиологии и в Московском университете.

Важно заметить, что потребность в наличии кафедры патологической физиологии на медицинских факультетах университетов в наибольшей мере осознавали врачи. Такая кафедра нужна была им для естественнонаучного объяснения причин возникновения болезней и особенно механизмов их развития, нужна для того, чтобы, как считал М.Я. Мудров, медицина постепенно выходила из «гадательных наук» и становилась «ближе к наукам верным». Отсюда следует, что создание кафедры патофизиологии было вызвано потребностью в ней врачей-клиницистов. Именно врачам нужно было знать, какая причина вызывает болезнь, по каким законам она развивается, как организм борется с возникшими в нём нарушениями. Располагая такими данными, врач может аргументированно строить схему диагностического поиска, разрабатывать методы лечения и предупреждения болезней. Именно с учётом большой клинической востребованности сведений по патологии, тесной естественной связи патологической анатомии и патологической физиологии с клиникой в 1846 г. её заведующим был назначен врач-адъюнкт терапевтической клиники Ю. Дитрих. Однако, находясь в заграничной командировке, Ю. Дитрих не мог реально руководить кафедрой, а в 1847 г. он скоропостижно умер. В следующем году в конкурсе на заведование кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии участвовали четыре претендента. Все они были сотрудниками клинических (терапевтических) кафедр медицинского факультета Императорского Московского университета. По конкурсу заведующим кафедрой был избран двадцатидевятилетний адъюнкт госпитальной терапевтической клиники А.И. Полунин.

В течение нескольких лет до этого А.И. Полунин изучал в различных университетах Европы патологическую анатомию и сравнительную физиологию, микроскопическую анатомию, органическую и патологическую химию. После защиты докторской диссертации Совет медицинского факультета поручил А.И. Полунину начать чтение курса патологической анатомии и патологической физиологии в весеннем семестре 1848/49 учебного года, а в мае 1849 г. он был назначен профессором кафедры. С этого момента в Московском университете начала функционировать самостоятельная кафедра патологической анатомии и патологической физиологии.

Проф. А.И. Полунин читал курс лекций, состоящий из четырёх разделов: общего учения о болезни; учения о путях её распространения; учения об общих механизмах развития болезней; учения об отдельных болезненных процессах. Он перевёл на русский язык книгу фон Вирхова «Клеточная патология», издал ряд своих трудов, среди них «Введение в патологию», «О человеке и его отно-

шениях к природе», «Рассуждение о холере». Проф. А.И. Полунин считается одним из основоположников педагогической школы патофизиологов.

Проф. А.И. Полунин много сделал для развития медицинского факультета Московского университета и медицинского образования в России. С 1863 г. по 1878 г. он был деканом медицинского факультета, много лет издавал и редактировал «Московский врачебный журнал», был секретарём Московского физико-медицинского общества. В разные годы учениками А.И. Полунина были А.С. Шкляревский, Г.А. Захарьин, С.П. Боткин, В.Ф. Снегирёв, И.М. Сеченов, И.Ф. Клейн, А.Б. Фохт и другие впоследствии известные врачи, учёные и педагоги.

Проф. А.И. Полунин руководил кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии в течение 20 лет. За это время завершилось становление патологической анатомии как самостоятельного учебного предмета в системе подготовки врачей. Стали ясны её специфические цели, предмет и методы. В связи с этим в 1869 г. была организована отдельная кафедра патологической анатомии, которой руководил один из учеников проф. А.И. Полунина — И.Ф. Клейн. Сам А.И. Полунин возглавил кафедру патологической физиологии, переименованную в то время в кафедру общей патологии. Задачами кафедры общей патологии являлись изучение общих закономерностей и конкретных механизмов изменений в организме больного человека, а также разработка методов лечения и профилактики болезней. К этому времени сложилась структура предмета патофизиологии (общей патологии): общее учение о болезни (т.е. общая нозология); учение об общих, типовых патологических процессах; учение о типовых формах патологии отдельных органов и их физиологических систем. В последующем кафедры были открыты и в других университетах России: в 1874 г. кафедра общей и экспериментальной патологии (зав. — проф. В.В. Пашутин) в Казанском университете; в 1879 г. кафедра общей и экспериментальной патологии (зав. — проф. В.В. Пашутин) в Военно-медицинской академии в Петербурге; в 1891 г. кафедра общей патологии (зав. — проф. П.М. Альбицкий) в Томском университете.

После смерти проф. А.И. Полунина в течение более 30 лет (с 1880 по 1911 г.) кафедрой руководил его ученик, крупный патолог, известный московский врач-терапевт, заслуженный деятель науки проф. А.Б. Фохт. Основными задачами патофизиологии (общей патологии) он считал выявление причин возникновения и закономерностей развития болезней, формирование теоретической основы мышления врача. Проф. А.Б. Фохт организовал при кафедре и руководил первыми в России вначале лабораторией, а затем (с 1890 г.) Институтом общей и экспериментальной патологии. А.Б. Фохт широко пропагандировал и внедрял в руководимом им институте, а также в преподавании патофизиологии клинико-экспериментальный подход.

Обращаясь в Совет высшей медицинской школы в 1920 г., проф. А.Б. Фохт пишет о необходимости «совмещения общепатологических экспериментальных исследований с клиническим наблюдением», а также основания содержания лекций и занятий по патологии на «исключительно клинических вопросах». Эту же идею он развивал в изданных им «Лекциях общей патологии»

(1910). Организаторский талант проф. А.Б. Фохта проявился при его участии в создании и руководстве Московским терапевтическим и Российским эндокринологическим обществами, а также во время работы деканом медицинского факультета Московского университета в 1918–1920 гг.

Дальнейшее развитие клинико-экспериментальное направление в патофизиологии (с 1924 г. это название было вновь восстановлено вместо ранее применявшегося «общая патология») получило во время руководства кафедрой проф. Г.П. Сахаровым (1914–1924) и проф. С.С. Халатовым (1929–1947).

С 1927 г. на кафедре наряду с лекционным курсом проводились и семинарские занятия, а с целью развития научных исследований была открыта аспирантура. Проф. С.С. Халатов для аспирантов-патофизиологов организовал обязательный курс клинической практики и с этой целью — клинический стационар на базе кафедры факультетской терапии. Тем самым подтверждался тезис: «Патофизиология как фундаментальная дисциплина порождена и востребуется клиникой».

Проф. Г.П. Сахаров и сотрудники руководимого им коллектива плодотворно разрабатывали проблемы иммунологии (Г.П. Сахаров описал феномен сывороточной анафилактической реакции, развивающейся в ответ на воздействие чужеродного белка: феномен *Артюса–Сахарова*), эндокринологии, онкологии, методологические аспекты патологии и истории медицины.

В 1933–1945 гг. проф. С.С. Халатов и его коллеги по кафедре создали учебник по патофизиологии для медицинских вузов, который выдержал три издания. В 1933 г. в I Московском медицинском институте (I ММИ) им. И.М. Сеченова (организованном в 1930 г. на базе медицинского факультета Московского университета и отделившемся от него в самостоятельное учебное заведение) по инициативе проф. С.С. Халатова и его ученика С.И. Чечулина при кафедре патофизиологии была организована первая в России Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ). Целью ЦНИЛ являлось теоретическое и методическое руководство, а также создание экспериментальной базы по разработке медицинских проблем совместными силами клиницистов и патологов. С этого времени практически все крупные научные работы клиницистов (в том числе и диссертационные) включали патофизиологическую разработку клинических проблем. Проф. С.С. Халатов рассматривал патофизиологию как основную теоретическую дисциплину, формирующую естественнонаучную базу для понимания клинической патологии и ведения практической деятельности врача.

Проф. С.С. Халатов был руководителем и автором оригинальных исследований роли холестерина в развитии атеросклероза. Результаты их учитываются и в современных концепциях патогенеза атеросклероза. Свою точку зрения по этой проблеме проф. С.С. Халатов изложил в монографии «Холестериновая болезнь в её патофизиологическом и клиническом значении» (1946).

С 1943 г. ассистент В.А. Неговский проводил на кафедре разработку методов оживления организма. По материалам исследований В.А. Неговский опубликовал книгу «Опыт терапии состояния агонии и клинической смерти в войсковом районе» (1945). За эту работу был награжден орденом Красной Звезды. Позднее проф. В.А. Неговский организовал первый в стране Институт реани-

матологии, ставший главным в разработке методов восстановления жизнедеятельности организма.

В годы заведования кафедрой проф. С.М. Павленко (1947–1976) и проф. Н.И. Лосевым (1976–1990) проводилась методическая и организационная работа по дальнейшему развитию клинико-экспериментального направления в медицинских научных исследованиях, а также в преподавании патофизиологии. В эти годы были опубликованы методические указания (руководства) к практическим занятиям по патофизиологии, созданы современные учебные программы по патофизиологии и общей патологии для медицинских и фармацевтических вузов страны (1984, 1987, 1990).

Проф. С.М. Павленко совместно с руководимым им коллективом кафедры разрабатывал научные проблемы роли реактивности и сенсибилизации в развитии патологии, учения о саногенезе и предболезнях. Он был инициатором создания и первым руководителем Всесоюзного (ныне Российского) научного общества патофизиологии.

В настоящее время на кафедре разработана и практически реализуется концепция системного, многоуровневого преподавания патофизиологии в медицинских вузах:

1) базисного — на III курсе обучения;

2) цикла «Клиническая патофизиология» (посвящённого изучению наиболее распространённых у человека патологических синдромов) на выпускном курсе;

3) цикла «Клиническая патофизиология» в системе послевузовской специализации врачей (интернов, клинических ординаторов, аспирантов), целью которого является изучение патофизиологии наиболее распространённых у человека болезней.

Эта концепция получила поддержку Международного общества по патофизиологии и апробируется в ряде стран.

Сотрудники кафедры совместно с клиницистами разрабатывают научную проблему «Механизмы развития, принципы профилактики и патогенетической терапии болезней человека» — коронарной и сердечной недостаточности, атеросклероза, бронхиальной астмы, наркоманий и др.

Прогресс патофизиологии в России определяли многие крупные учёные и руководимые ими коллективы. Не имея возможности назвать всех (это сделано в специальных изданиях), упомянем здесь лишь наиболее яркие, на наш взгляд, личности. Проф. В.В. Пашутин, организовавший в 1874 г. в Казанском университете, а в 1879 г. в Петербургской медико-хирургической академии кафедры общей и экспериментальной патологии, опубликовавший руководство по общей и экспериментальной патологии (патологической физиологии); проф. И.И. Мечников, разработавший метод сравнительно-эволюционного анализа и применившего его при разработке проблем воспаления, иммунитета, инфекционного процесса (инфП) и их расстройств; проф. А.А. Богомолец — автор

учения о роли в норме и патологии системы соединительной ткани (ретикулоэндотелиальной системы — РЭС), разрабатывавший вопросы патогенеза анафилактического и постгемотрансфузионного шока; проф. А.Д. Сперанский, показавший важную роль нервной системы в развитии не только приспособительных (адаптивных), но и патогенных процессов в организме от момента возникновения болезней до выздоровления (результаты своих исследований А.Д. Сперанский обобщил в книге «Элементы построения теории медицины», 1935); профессора И.Р. Петров (1893–1970) и В.К. Кулагин, много внёсшие в развитие проблем гипоксии и шоковых состояний; проф. А.М. Чернух (1916–1982), разрабатывавший основы патофизиологии микроциркуляции, а также отдельные проблемы расстройств регионарного кровообращения и воспаления; проф. Н.А. Фёдоров (1904–1983), выявивший и описавший ключевые звенья патогенеза постгемотрансфузионных реакций и ожогового процесса; проф. П.Д. Горизонтов, заложивший основы патофизиологии лучевых поражений организма, а также внёсший важный вклад в развитие концепции стресса; проф. А.Д. Адо, один из создателей учения об иммунопатологических процессах, разрабатывавший вопросы патогенеза аллергии и методов её лечения; проф. В.А. Неговский, заложивший основы и разработавший ключевые положения реаниматологии, учение о терминальных состояниях, сформулировавший концепцию о постреанимационной болезни; проф. Б.Б. Мороз, исследующий проблему лучевой болезни, а также патофизиологию состояний, возникающих при воздействии на организм различных экстремальных факторов; проф. Ф.З. Меерсон, плодотворно разрабатывающий проблемы механизмов приспособления организма к воздействию разных экстремальных факторов, кардиологии, стресса, создавший концепцию адаптивной медицины; проф. Г.Н. Крыжановский, разрабатывающий проблемы патофизиологии нервной системы и создавший концепцию о болезнях нарушенной регуляции.

Предмет, задачи, методы и разделы патофизиологии

Общим объектом изучения всех медицинских дисциплин является человек. Часть этих дисциплин (например, анатомия и физиология) исследует и описывает законы жизнедеятельности человека в норме, т.е. разрабатывает «нормологию» человека. Большинство же медицинских специальностей изучает закономерности жизнедеятельности больного человека (т.е. исследует патологию человека). К их числу относится и патофизиология. Другими словами,

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ — РАЗДЕЛ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ,

- изучает и описывает конкретные причины, механизмы и общие закономерности возникновения, развития и завершения болезней, патологических процессов, состояний и реакций;
- формулирует принципы и методы их выявления (диагностики), лечения и профилактики;
- разрабатывает учение о болезни и больном организме, а также теоретические положения медицины и биологии.

Предмет патофизиологии

Предмет (объект) изучения патофизиологии не однороден и включает три компонента: «**болезнь**», «**типовой патологический процесс**» и «**типовая форма патологии**» (рис. 1-1).

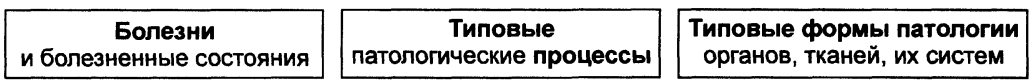


Рис. 1-1. Компоненты предмета «патофизиология».

Все компоненты предмета «патофизиология» (и как науки, и как учебной дисциплины) изучаются и описываются с позиций этиологии и патогенеза заболеваний или патологических процессов, их проявлений и механизмов развития, принципов их диагностики, лечения и профилактики.

БОЛЕЗНИ И БОЛЕЗНЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ

Возникновение болезней и болезненных состояний, их развитие и исходы имеют закономерный характер. Болезнь — не начало периода хаоса в организме. Жизнедеятельность больного организма, патогенные и адаптивные процессы в нём реализуются на основе вполне определённых законов детерминированности и стохастичности. Познание, описание и объяснение законов возникновения, особенностей развития и исходов конкретных болезней и болезненных состояний являются одной из целей патофизиологии.

ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Типовые патологические процессы — компоненты различных болезней. В этом отношении типовые патологические процессы подобны отдельным элементам мозаики, используя которые можно собрать самые разнообразные картины. Например, типовой патологический процесс «воспаление» является компонентом десятков самых различных болезней: менингита, пневмонии, гастрита, панариция, гепатита, дерматита, местных аллергических реакций и многих других. Однако наряду с воспалением компонентами указанных состояний являются и другие (иногда многие) типовые патологические процессы: расстройства кровообращения, обмена веществ, теплового баланса организма, местная или общая гипоксия, аллергические реакции, нарушения тканевого роста. Именно поэтому типовые патологические процессы называют ещё стандартными, стереотипными, типическими, общими.

Основу каждого типового патологического процесса составляет закономерно развивающийся комплекс реакций и процессов повреждения, деструкции, защиты, компенсации, репарации и приспособления, возникающих в ответ на воздействие патогенного агента.

Различные типовые патологические процессы в разной комбинации, степени выраженности и длительности включаются в механизм развития многих болезней.

Признаки типового патологического процесса

Типовой патологический процесс имеет характерные для него признаки: полиэтиологичность, монопатогенетичность, комплексность, стандартность проявлений.

Полиэтиологичность

Типовой патологический процесс вызывается большим числом причин различной природы (физической, химической, биологической) и происхождения (экзо- и эндогенного, инфекционно-паразитарного и неинфекционного), реализующих своё патогенное действие в самых разных условиях. Например, причиной воспаления могут быть механическая травма; воздействие тепла, холода, различных химических веществ; микроорганизмы; избыток метаболитов (солей молочной, мочевой и других кислот); некротизированная ткань. Таким образом, типовые патологические процессы полиэтиологичны.

Монопатогенетичность

Типовые патологические процессы имеют стандартные, стереотипные, общие механизмы развития. Если говорить о воспалении, то — независимо от его причины, особенностей развития и локализации в организме — патогенез воспаления включает комплекс типовых механизмов альтерации, сосудистых реакций и изменений местного кровообращения, экссудации жидкости и эмиграции лейкоцитов, фагоцитоз и пролиферацию клеток. Этот признак типового патологического процесса обозначают как «монопатогенетичность».

Комплексность

Механизм развития типового патологического процесса — комплекс взаимосвязанных изменений повреждения и одновременно развивающихся процессов защиты, компенсации, репарации и приспособления (адаптации). Иначе говоря, основу патогенеза типового патологического процесса составляет сложная и динамичная комбинация (комплекс) патогенных и адаптивных процессов. При этом важно, что адаптивные реакции и процессы:

- активизируются уже с момента действия патогенного агента — причины патологического процесса;
- действуют на всех уровнях биологической организации (от молекулярного до организменного).

Стандартность проявлений

Типовой патологический процесс проявляется типичными для него, стандартными признаками. Так, воспалительный процесс любого происхождения характеризуется закономерными общими (лейкоцитоз, лихорадка, диспротеинемия и др.), а также местными (боль, краснота, отёк ткани, повышение её температуры и расстройство функции) признаками.

Стандартные проявления типового патологического процесса обусловлены тем, что в его основе лежат типовые механизмы развития.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ

Типовые формы патологии тканей, отдельных органов и их физиологических систем также являются компонентами отдельных болезней.

Различные патологические процессы, поражающие конкретную ткань или орган, сопровождаются рядом специфичных для этой ткани или органа патологических и адаптивных изменений в них. Совокупность таких взаимосвязанных изменений обозначают как типовую форму патологии этой ткани или органа.

Пример: анемия

Самые различные причины могут вызвать гемолиз эритроцитов, нарушение их образования и созревания, потерю их при кровотечениях и кровоизлияниях. Но все эти состояния характеризуются одним закономерным, обязательным изменением — уменьшением содержания гемоглобина (Hb) в единице объёма крови. Такую типовую, стереотипную форму патологии системы эритроцитов обозначают как «анемия». В свою очередь, анемия как типовая форма патологии системы эритроцитов является компонентом самых разных болезней (например, лейкозов, почечной недостаточности, витамин B_{12}-дефицитной анемии, лучевой болезни, атрофического гастрита и др.).

Признаки типовых форм патологий

Как и типовые патологические процессы, типовые формы патологии органов и тканей имеют ряд характерных признаков:

- полиэтиологичность;
- монопатогенетичность;
- комплексность процессов повреждения и адаптации;
- стандартность проявлений;
- включение в качестве компонента в патогенез многих конкретных болезней.

Примеры

К типовым формам патологии органов и тканей (помимо названной выше анемии) относят аритмии сердца, дыхательную недостаточность, нефритический синдром, уремию, печёночную недостаточность, лейкозы, гипертиреоидные состояния, синдромы нейрогенных расстройств движения и/или чувствительности, неврозы и ряд других.

Задачи патофизиологии

Патофизиология разрабатывает проблемы этиологии и патогенеза заболеваний, механизмов их проявлений, формулирует принципы диагностики, лечения и профилактики болезней.

Этиология

Патофизиология выясняет, описывает и объясняет причины и условия возникновения болезней, болезненных состояний и патологических процессов. Знание этих факторов позволяет ответить на вопрос **«почему возникает?»** болезнь или патологический процесс.

Патогенез

Патофизиология исследует, описывает и объясняет механизмы развития болезней и патологических процессов, механизмы их проявлений. Это даёт возможность ответить на вопрос **«как развивается?»** болезнь или патологический процесс.

Диагностика

Патофизиология формулирует и обосновывает принципы и методы выявления (диагностики) болезней и патологических процессов. В основе решения этой задачи лежит знание механизмов возникновения, развития и завершения болезней и патологических процессов. Это позволяет научно обосновать рациональную схему диагностического поиска у каждого конкретного пациента, т.е. ответить на вопрос **«как выявить?»** болезнь или патологический процесс.

Лечение и профилактика

Патофизиология формулирует и аргументирует принципы и методы лечения, а также профилактики болезней и патологических процессов, т.е. отвечает на вопрос **«как лечить и предупредить?»** болезнь.

Методы патофизиологии

В патофизиологии, как в науке, так и в учебной дисциплине, применяются следующие классы методов: моделирования, теоретического анализа, клинического исследования, а также методы других медико-биологических дисциплин (биохимические, морфологические, биофизические, статистические и др.). Все названные классы методов позволяют получить объективную информацию об этиологии, патогенезе и проявлениях болезней и патологических процессов у каждого конкретного пациента, а также в условиях эксперимента.

Научные факты и положения, полученные с помощью указанных выше методов, являются основой разработки частных и общих концепций, а также теорий конкретных форм патологии человека. Результаты этих разработок учитывают и используют при решении актуальных фундаментальных и прикладных проблем медицины и биологии.

МЕТОД МОДЕЛИРОВАНИЯ

Основным методом патофизиологии, как науки и как учебной дисциплины, является метод моделирования болезней, болезненных состояний, патологических процессов и реакций, а также пациента в целом.

В медицине метод моделирования был разработан и внедрён именно патофизиологами. Рождение самой патофизиологии было вызвано потребностью в выявлении и описании сущности того, что скрыто от врача при обследовании и лечении пациента, — механизмов возникновения, развития и завершения болезней. Эти механизмы, а также роль патогенных факторов, условий, в которых они реализуют своё действие, необходимо было воспроизводить на «искусственных копиях» болезней — их моделях; описывать с использованием медицинских терминов, представлений и положений, т.е. моделировать интеллектуально.

Метод моделирования включает моделирование на физических объектах и моделирование формализованное (рис. 1-2).

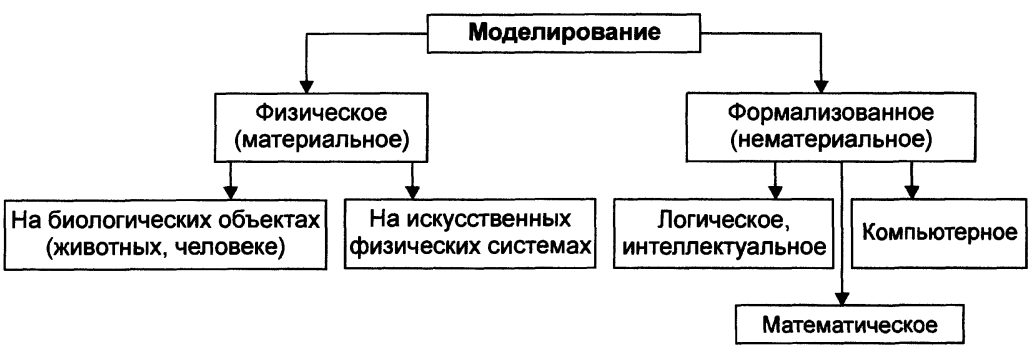


Рис. 1-2. Виды моделирования в патофизиологии.

Моделирование на физических объектах (материальное)

Моделирование патологических процессов на животных, их органах, тканях, клетках и отдельных компонентах клеток является в настоящее время наиболее распространённым и адекватным методом. Модели патологических процессов, воспроизводимых на животных, используются для изучения этиологии и патогенеза заболеваний, разработки методов диагностики, лечения и профилактики. В ходе проведения экспериментов на животных учитываются принципы гуманности и целесообразности, предусматривающие, помимо прочего, ряд ограничений.

Эксперимент на животных ставят только при строго обоснованной необходимости его проведения; с использованием оптимального биологического вида, а также количества животных; с применением (там, где это не противоречит самой цели эксперимента) обезболивающих средств.

Вместе с тем, известно, что моделирование патологических процессов на животных имеет недостатки, обусловленные существенными видовыми различиями процессов жизнедеятельности у животных и человека, а также весьма важ-

ной ролью социальных факторов в возникновении, развитии и исходах болезней человека.

Моделирование патологии с использованием искусственных физических систем (искусственных сердца, почки, крови, аппаратов вентиляции лёгких, искусственного кровообращения и др.) также применяют для решения отдельных вопросов патофизиологии.

Моделирование формализованное

Нематериальное — формализованное моделирование болезней, патологических процессов и состояний получило широкое распространение в патофизиологии (моделирование логическое, математическое, компьютерное). Формализованное моделирование применяют при логическом моделировании в процессе обучения.

Логическое моделирование болезней и патологических процессов, а также самого пациента с последующим фактическим подтверждением сделанных допущений широко применяется в клинической и научной практике.

Формирование у студентов основ врачебного мышления достигается в процессе проведения студентами патофизиологического анализа конкретных экспериментальных или клинических данных, при решении ситуационных задач на занятиях. Это имитирует поведение врача, моделирующего болезнь и пациента в целом, разрабатывающего методы диагностики болезни, а также схемы лечения пациента. Патофизиологический анализ данных и формулирование заключения по результатам оценки реальных сведений о патологическом процессе и больном организме являются вариантом интеллектуального моделирования при решении врачом своих профессиональных задач.

Компьютерное моделирование (например, патологических процессов или эффектов лечебных мероприятий) проводят с помощью современных вычислительных машин и программ.

МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы клинического исследования широко используются патофизиологами, особенно в последние годы. Наличие современных приборов и новейших технологий позволяет проводить у больного человека целенаправленное изучение динамики состояния различных органов и их систем, структурных изменений в них, биохимических и электрофизиологических показателей жизнедеятельности организма в целом. Обязательными условиями выполнения таких исследований являются их безвредность для пациента и аргументированная необходимость проведения. Многие манипуляции у больных проводят неинвазивными методами.

Полученные при непосредственном исследовании пациента данные позволяют, во-первых, провести точную диагностику заболевания; во-вторых, оценить эффективность лечения; в-третьих, исследовать особенности и закономерности возникновения, развития и исходов болезни у человека; в-четвёртых, дают

материал для научного объяснения этиологии и патогенеза болезней и патологических процессов.

МЕТОД ТЕОРЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Теоретический анализ и разработка на этой основе научных представлений, концепций, гипотез и теорий, связанных с решением фундаментальных и прикладных проблем медицины и биологии, — важный метод патофизиологии. Итогом такой работы является формулирование системы обоснованных представлений о причинах и механизмах возникновения, развития и завершения болезней, болезненных состояний и патологических процессов, о принципах и методах их выявления, лечения и профилактики, теоретических положений медицины и биологии.

ВРАЧЕБНОЕ МЫШЛЕНИЕ

Патофизиология (наряду с другими фундаментальными медицинскими специальностями) представляет собой интеллектуальную базу медицины, основу решения её актуальных проблем. Именно эту роль должна была сыграть, сыграла и играет патофизиология в медицине и биологии. По сути своей, врачебное мышление является одной из наиболее тонких и трудных разновидностей моделирования: интеллектуального моделирования пациента и его болезни. Осмотрев и выслушав больного человека, изучив результаты различных исследований (биохимических, электрофизиологических, функциональных и пр.), врач создаёт модель пациента и его страдания. С учётом этого он моделирует схему дальнейшего диагностического поиска, методы терапии и профилактики болезни у конкретного пациента.

В медицинском вузе основы врачебного мышления в значительной мере закладываются в процессе обучения студентов методу патофизиологического анализа конкретных данных при решении ситуационных задач.

Патофизиология царит там и тогда, где и когда мысль переходит от «Господина факта» через анализ, синтез и идею к теоретическому заключению и обобщению.

Разделы патофизиологии

Патофизиология включает три основных раздела: общую нозологию, учение о типовых патологических процессах и учение о типовых формах патологии тканей, органов и их физиологических систем.

Общую нозологию и учение о типовых патологических процессах обозначают как «общая патофизиология», а учение о типовых формах патологии тканей, органов и их систем, а также отдельных нозологических форм — «частная патофизиология» (рис. 1-3).

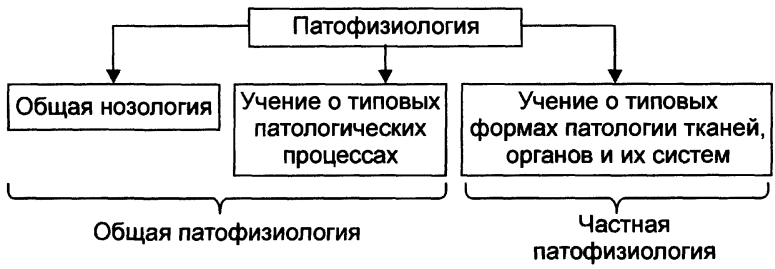


Рис. 1-3. Разделы патофизиологии.

Общая нозология

В рамках общей нозологии разрабатывают три важных категории учений (теоретических концепций, рис. 1-4).

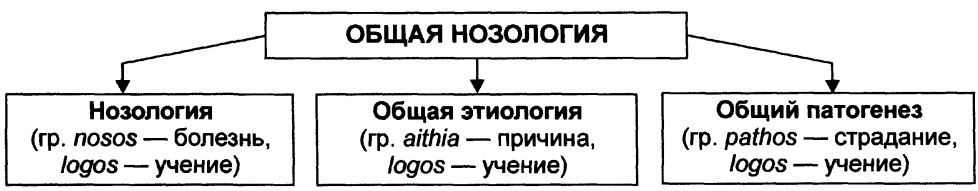


Рис. 1-4. Разделы общей нозологии.

Собственно нозология — учение о болезни.

Общая этиология — учение о причинах и условиях возникновения болезней, болезненных состояний и патологических процессов, а также о принципах и методах их этиотропного лечения и профилактики.

Общий патогенез — учение о механизмах развития и завершения болезней, болезненных состояний и патологических процессов, а также о принципах и методах их патогенетической терапии и профилактики.

Учение о типовых патологических процессах

Этот раздел патофизиологии посвящён изучению, описанию и объяснению этиологии, патогенеза, проявлений и механизмов типовых патологических процессов, а также разработке принципов и методов их выявления, лечения и профилактики.

Учение о типовых формах патологии тканей, органов и их систем, отдельных нозологических формах

Этот раздел патофизиологии проводит исследование, описание и научную трактовку закономерностей возникновения, развития и завершения типовых форм патологии, отдельных патологических синдромов и болезней, поражающих конкретные ткани, органы и их физиологические системы, а также формулирует принципы их диагностики, терапии и профилактики.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

Общая нозология разрабатывает структуру и положения общего учения о болезни.

Формулирование общих представлений о болезни базируется на изучении закономерностей возникновения, развития и завершения конкретных болезней и болезненных состояний (нозологических единиц).

Нозологическая единица

Отдельные болезни обозначают как нозологические формы (от гр. *nosos* — болезнь), или нозологические единицы (например, гипертоническая болезнь, пневмония, пиелонефрит, гемолитическая анемия, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма).

Компоненты общей нозологии

Общая нозология как раздел патофизиологии (и медицины в целом) включает три компонента: собственно нозологию, общую этиологию и общий патогенез.

- **Собственно нозология** — учение о болезни в строгом, узком смысле этого термина.
- **Общая этиология** — общие положения о причинах, условиях и закономерностях возникновения болезней и патологических процессов.
- **Общий патогенез** — общее учение о закономерностях развития и исходов болезней и патологических процессов.

НОЗОЛОГИЯ

ЗАДАЧИ НОЗОЛОГИИ

Задачи нозологии представлены на рис. 2-1.

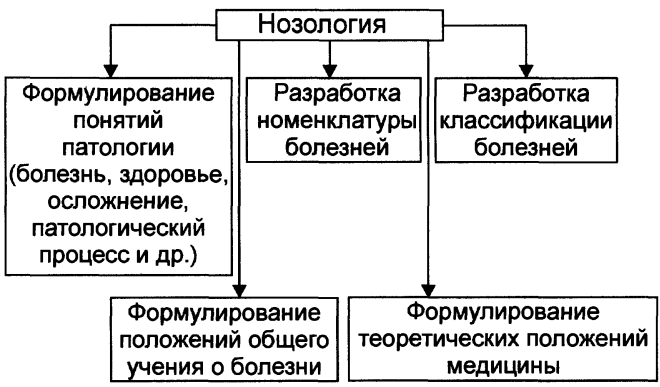


Рис. 2-1. Задачи нозологии.

Собственно нозология (учение о болезни) разрабатывает несколько проблем:

- формулирование научно обоснованных понятий, используемых в медицине (таких, как здоровье и болезнь, патологические процесс, состояние, реакция, стадии болезни, её осложнения, и других, имеющих существенное смысловое значение для медицины);
- разработка номенклатуры болезней и болезненных состояний;
- разработка рациональных классификаций болезней;
- формулирование положений общего учения о болезни;
- формулирование теоретических концепций медицины.

Основные понятия нозологии

Болезнь, норма, здоровье, патологическая реакция, патологический процесс и патологическое состояние — ключевые понятия общей нозологии.

БОЛЕЗНЬ

В медицине понятие «болезнь» обычно применяют в двух значениях (рис. 2-2).

Первый вариант понятия «болезнь» (более узкий) применяется для обозначения конкретного заболевания (например, пневмонии, гастрита, анемии, гипертонической болезни). В этом варианте применения термин «болезнь» свидетельствует о факте возникновения или наличия у конкретного человека определён-

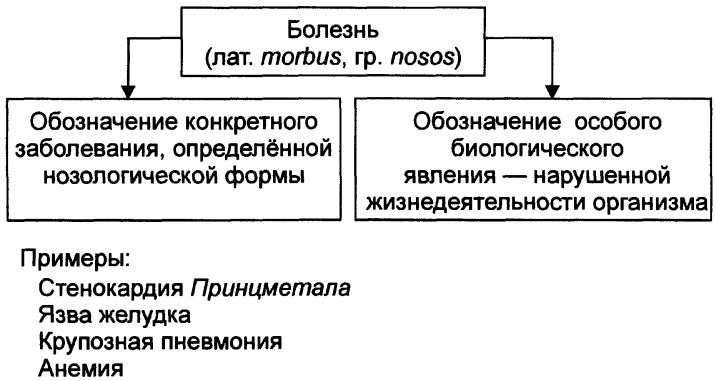


Рис. 2-2. Значение термина «болезнь».

ной болезни, конкретной нозологической формы (т.е. типа болезни со свойственными именно ей этиологией, механизмами развития и совокупностью признаков).

Второй вариант понятия «болезнь» используется для обозначения состояния, качественно отличающегося от состояния здоровья, т.е. как своеобразной формы жизнедеятельности организма, особого биологического явления.

Общепринятого определения понятия «болезнь» (во втором его значении — как особого состояния организма) в настоящее время нет. Вместе с тем в приводимых разными авторами определениях этого состояния содержатся отдельные важные общие характеристики болезни.

• Болезнь — нарушение нормальной жизнедеятельности организма; иное, особое, отличное от здоровья состояние

Этим подчёркивается важный тезис о том, что жизнедеятельность больного организма отличается от здорового отклонениями не только количественных показателей (например, частоты дыханий, сердцебиений, АД, температуры тела и др.), но и качественными характеристиками. Так, больной организм совершенно иначе реагирует на ранее индифферентные для него воздействия. Например, у пациента с бронхиальной астмой может развиться тяжёлый приступ удушья под влиянием пыльцы цветов, трав, растений или частичек шерсти животных. У того же человека до заболевания бронхиальной астмой подобная реакция отсутствовала.

• Болезнь возникает вследствие реализации унаследованного дефекта генетической программы и/или действия на организм повреждающего фактора

Это положение означает, что каждая болезнь имеет свою причину. Болезнь не «зарождается» сама по себе. Причиной болезни может быть либо дефект гене-

тической программы, наследуемый от родителей, либо, чаще, повреждающий (патогенный, чрезвычайный) фактор, действующий на организм.

• Болезнь — процесс, развивающийся по вполне определённым законам

Начало заболевания не означает начала хаоса в организме. Изменение его жизнедеятельности в периоды возникновения, развития и исходов болезни протекают на основе принципа причинно-следственной зависимости. Например, инициальным звеном патогенеза гипертонической болезни является нарушение механизма нейрогенной регуляции оптимума АД, а факторами, стабилизирующими его на повышенном уровне, — расстройства эндокринного, почечного, сосудистого и других механизмов поддержания адекватного АД.

Одной из задач патофизиологии (как и медицины в целом) и является выявление закономерностей возникновения, развития болезней и болезненных состояний. Сложность же изучения этих закономерностей заключается в том, что часть их носит определённый, детерминированный, а часть — стохастический, т.е. вероятностный, характер.

• Болезнь ограничивает диапазон биологических и социальных возможностей человека

При болезни наблюдается разной степени выраженности ограничение возможностей организма по реализации его биологических и социальных потребностей, большее или меньшее снижение его приспособляемости к меняющимся условиям жизнедеятельности.

• Болезнь — динамический комплекс взаимосвязанных патогенных и адаптивных (саногенетических) реакций и процессов, развивающихся в организме

Механизм развития любой болезни закономерно включает процессы двух категорий: повреждения и приспособления (адаптации) организма к меняющимся условиям его жизнедеятельности.

В большинстве случаев в организме доминируют эффекты адаптивных (т.е. защитных, компенсаторных, репаративных и других подобных) реакций и процессов. Их обозначают еще как саногенетические механизмы. Именно благодаря этому организм чаще выздоравливает (или даже не заболевает), чем погибает в результате болезни.

В связи с этим мудрость врача при лечении пациента заключается в том, чтобы подавить или ослабить патогенные процессы и потенцировать адаптивные. Такой подход к терапии больного в значительной мере подразумевает древний принцип «Non nocere» (в переводе с лат. «не навреди»)

Приведенные выше положения лежат в основе характеристики понятия «болезнь».

БОЛЕЗНЬ —

- нарушение нормальной жизнедеятельности организма,
- возникающее вследствие наследуемого генетического дефекта и/или действия на организм повреждающего фактора,
- характеризующееся развитием закономерного динамического комплекса взаимосвязанных патогенных и адаптивных изменений,
- а также ограничением диапазона биологических и социальных возможностей индивида.

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, РАЗВИТИЯ И ИСХОДОВ БОЛЕЗНИ

Механизмы возникновения, развития и исходов болезни весьма динамичны. Они меняются в ходе развития заболевания. На динамику болезни влияют: характер и интенсивность причинного фактора; условия, в которых он действует на организм; состояние реактивности последнего и многие другие факторы. Именно поэтому в каждый отдельный промежуток времени в организме больного регистрируются различные изменения параметров его жизнедеятельности. Важно также, что при одной и той же болезни, но у разных пациентов динамика её также различна.

ПРЕДБОЛЕЗНЬ

Возникновению болезни нередко предшествует состояние предболезни (преморбидное, «ни болезнь, ни здоровье»). Оно характеризуется перенапряжением приспособительных — саногенетических — механизмов организма в связи с действием на него повреждающих факторов и/или проявлением (экспрессией) дефектов генетической программы.

На фоне такого состояния воздействие какого-либо агента (в других условиях — непатогенного) может вызвать болезнь. Это нередко наблюдается после перенесённого ранее заболевания; при хроническом, повторном стрессе; жизни в условиях воздействия различных экстремальных факторов. Состояние предболезни не имеет специфических признаков. Оно может быть выявлено при так называемых нагрузочных, функциональных пробах, позволяющих обнаружить ослабление и/или критическое снижение эффективности адаптивных механизмов организма. Именно с этой целью проводят фармакологические пробы, дозированные физические нагрузки и другие функциональные тесты.

СТАДИИ БОЛЕЗНИ

Обычно (хотя и не всегда) в процессе болезни можно выделить несколько периодов, или стадий: латентную, продромальную, выраженной болезни, исходов заболевания.

Латентная стадия болезни

Стадия латентного развития болезни, или инкубационная, — период скрытого, клинически не манифестирующего её развития: от момента воздействия

патогенного агента на организм до первых признаков болезни. Эта стадия характеризуется нарастающим снижением эффективности адаптивных механизмов организма по предотвращению болезнетворного действия патогенного агента — причины данной болезни.

На этой стадии отсутствуют симптомы болезни. Однако при выполнении нагрузочных тестов могут быть выявлены признаки истощения и недостаточности адаптивных механизмов организма.

Стадия предвестников

Стадия предвестников (продромы) болезни наблюдается от момента первых её проявлений до развития типичной клинической картины. Стадия продромы является результатом недостаточности адаптивных процессов, направленных на нормализацию гомеостаза организма в условиях действия причины данной болезни.

На продромальной стадии выявляются первые неспецифические (как субъективные, так и объективные) признаки болезни: недомогание, быстрая утомляемость, раздражительность, болезненность в мышцах и суставах, снижение аппетита, головная боль, ощущение дискомфорта и др.

Стадия выраженных проявлений болезни

На стадии выраженных проявлений (разгара) появляются типичные для конкретной болезни местные и общие симптомы. При неблагоприятном течении болезни могут развиться различные осложнения (например, гипертонический криз при гипертонической болезни; коллапс при гипертермии; кома при сахарном диабете — СД).

Вместе с тем на стадии разгара болезни продолжают действовать саногенетические механизмы, хотя эффективность их и недостаточна для купирования заболевания.

Стадия исходов болезни

Возможно несколько вариантов исходов болезни: выздоровление (полное и неполное), рецидив, ремиссия, осложнение, переход в хроническую форму, смерть.

Выздоровление полное

В основе выздоровления лежит потенцирование саногенетических механизмов, формирование эффективных адаптивных процессов и реакций, которые ликвидируют причину болезни и её патогенные последствия, полностью восстанавливают гомеостаз организма. Такое выздоровление называют полным.

Полное выздоровление, однако, не означает возврата организма к его состоянию до болезни. Выздоровевший после болезни организм характеризуется качественно (и часто количественно) иными показателями жизнедеятельности: в нём формируются новые функциональные системы, меняется активность системы иммунобиологического надзора (ИБН), метаболизма, развиваются многие другие адаптивные изменения.

Выздоровление неполное

При сохранении в организме так называемых остаточных явлений болезни, отдельных структурных и функциональных отклонений после её завершения как таковой выздоровление называют неполным.

Рецидив

Рецидив — повторное появление или повторное усиление (усугубление) симптомов болезни после их устранения или ослабления. Как правило, симптомы рецидива сходны с симптомами первичной болезни, хотя в некоторых случаях могут отличаться (например, при рецидиве хронического миелолейкоза могут доминировать признаки анемии).

Развитие рецидивов обычно является результатом действия причины, вызвавшей первый эпизод болезни, снижения эффективности механизмов адаптации и/или резистентности организма к определённым факторам (например, снижение противоопухолевой резистентности организма может способствовать рецидивированию новообразований; подавление активности системы ИБН нередко сочетается с рецидивированием инфБ).

Ремиссия

Ремиссия — временное ослабление (неполная ремиссия) или устранение (полная ремиссия) болезни. При некоторых болезнях ремиссия является их закономерным преходящим этапом (например, при малярии или возвратном тифе), сменяющимся рецидивом. В этом случае ремиссия обозначается как неполная и не означает выздоровления.

Наиболее часто ремиссии являются следствием либо своеобразия причины болезни (например, особенностей жизненного цикла малярийного плазмодия и возбудителя возвратного тифа), либо изменения реактивности организма (например, периодические сезонные ремиссии у больных с различными проявлениями герпетической инфекции), либо лечения пациента, не приводящего к полному выздоровлению (например, при терапии больных со злокачественными новообразованиями).

Осложнения

Осложнение — патологический процесс, состояние или реакция, развивающиеся на фоне основной болезни, но не обязательные для неё. Осложнения в большинстве случаев являются результатом опосредованного действия причины болезни либо её патогенетических звеньев (например, гипертонический криз при гипертонической болезни; ангиопатии и/или коматозные состояния при СД; перфорация стенок желудка или кишечника при язвенной болезни). Осложнения усугубляют течение основной болезни.

При неблагоприятном развитии болезни возможны и другие исходы: хроническое течение и прекращение жизнедеятельности, смерть пациента.

Смерть – процесс прекращения жизнедеятельности организма. Этому предшествует более или менее длительный период умирания организма. Он включает: преагонию, терминальную паузу, агонию, клиническую смерть, биологическую смерть. Первые четыре этапа периода умирания обратимы при условии

своевременно и эффективно проводимых врачебных мероприятиях по реанимации организма, биологическая смерть необратима.

Клиническая смерть – принципиально обратимый этап терминального состояния. Он характеризуется прекращением дыхания, сердцебиения и кровообращения. При нормотермии организма этот период длится обычно 3–6 минут, при гипотермии может быть пролонгирован до 15–25 минут. Основным фактором, определяющим длительность периода клинической смерти, является степень гипоксии нейронов коры головного мозга.

На этапе клинической смерти необходимо **проведение реанимационных мероприятий**. К числу основных среди них относят: восстановление дыхания (искусственная вентиляция легких); восстановление сердечной деятельности и кровообращения (массаж сердца, при необходимости – его дефибрилляция, искусственное кровообращение с использованием оксигенированной крови); коррекция кислотно-щелочного равновесия (устранение ацидоза) и ионного баланса; нормализация системы гемостаза и микрогемоциркуляции. Успех указанных мероприятий повышается при их проведении в условиях гипотермии и/или гипербарической оксигенации.

Оживленный организм в течение более или менее длительного времени находится в особом нестабильном патологическом – **постреанимационном состоянии (оно получило название «постреанимационная болезнь»).** Это состояние, как правило, включает несколько стадий: временной стабилизации жизнедеятельности организма, преходящей дестабилизации ее (в связи с развитием разной степени выраженности полиорганной недостаточности функций), нормализации жизнедеятельности и выздоровления пациента.

Биологическая смерть – необратимое прекращение жизнедеятельности организма и физиологических процессов в клетках. При этом оживление организма как целостной системы (включая и восстановление мышления) уже невозможно, хотя еще и есть возможность восстановить функцию отдельных органов (сердца, почек, печени и др.).

Длительность болезни

По продолжительности течения болезни выделяют следующие варианты заболеваний:

- молниеносные (от нескольких минут до нескольких часов);
- острейшие (от нескольких часов до 3–4 сут),
- острые (от 5 до 14 сут);
- подострые (от 15 до 35–40 сут);
- хронические (несколько месяцев и лет).

Несмотря на условность указанных выше границ, их, как и определения длительности болезней, широко применяют на практике.

ЗДОРОВЬЕ И НОРМА

Представление о болезни не может быть оторвано от понятия «здоровье». Оба эти явления — и здоровье, и болезнь — представляют собой две формы жизнедеятельности организма. В практической медицине для установления факта

наличия болезни сравнивают различные параметры жизнедеятельности организма либо с таковыми при здоровом состоянии этого же человека, либо с усреднёнными нормативами здоровых людей.

Общепринятого понятия «здоровье» в настоящее время нет.

Исходя из важной роли способности организма человека к биологической и социальной адаптации к условиям внешней и внутренней среды, нередко здоровье определяют как состояние оптимальной адаптированности человека к меняющимся условиям жизнедеятельности.

Эксперты ВОЗ предложили следующее определение здоровья:

Здоровье — состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов.

При установлении факта состояния здоровья или болезни нередко прибегают к понятию «норма».

Норма — состояние оптимальной жизнедеятельности организма в конкретных условиях его существования.

Понятие «норма» часто используют как синоним здоровья («здоровье — нормальное состояние организма»). И всё же понятие «норма» несколько шире понятия «здоровье». Так, можно быть здоровым человеком, но отличаться от каких-либо общепринятых эталонов нормы (например, роста, массы или габаритов тела, характера общения с другими людьми, уровня интеллекта).

Вместе с тем разработка критериев нормы жизнедеятельности и других параметров организма человека, определение их оптимального диапазона весьма важны для медицины. Наличие таких критериев (и вообще раздела медицины «нормология», который наиболее близок по содержанию учебной дисциплине и научной специальности «физиология человека») существенно облегчило бы дифференцировку пограничных состояний, здоровья и болезни.

Патологический процесс, патологическая реакция, патологическое состояние

Каждая болезнь включает в качестве взаимосвязанных компонентов большее или меньшее число патологических процессов.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС —

- закономерная динамическая совокупность патогенных и адаптивных изменений в тканях, органах и их системах,
- возникающих под действием повреждающего фактора,
- характеризующаяся нарушением жизнедеятельности организма.

- Нередко (хотя и не всегда) патологический процесс (в отличие от болезни) более локализован. В связи с этим он может оказывать менее выраженное влияние на организм (например, травма мягких тканей, ожог сравнительно небольшого участка кожи, эрозия желудка). Вместе с тем увеличение масштаба и степени повреждения органов и тканей при патологическом процессе может привести к болезни (например, посттравматической или ожоговой, язвенной болезни желудка). Именно поэтому иногда термины «болезнь» и «патологический процесс» применяют как синонимы.
- Патологический процесс может быть вызван различными агентами. Несмотря на это, механизм его развития имеет ряд стандартных (типовых, стереотипных) звеньев.
- Продолжительность, выраженность и другие особенности патологического процесса создают особенности течения болезни у разных пациентов. В связи с этим число болезней значительно больше, чем количество известных патологических процессов. В то же время болезнь не чисто механическая сумма различных патологических процессов. Так, инфаркт миокарда не является «средним арифметическим» из ишемии сердца, дистрофических и некротических изменений в миокарде, расстройств гемодинамики и сократительной функции миокарда. Одна и та же болезнь, но у разных пациентов, имеет существенные особенности её начала, характера течения, исходов, наличия осложнений, ремиссий, рецидивов и др.
- У человека сформировалось определённое количество патологических процессов с закономерным комплексом стереотипных динамических взаимозависимых изменений в организме, которые условно обозначили как типовые (типические, стандартные) патологические процессы. Иногда их обозначают как типовые реактивные процессы (учитывая, что они развиваются в качестве реакции на повреждение) или типовые адаптивные процессы (поскольку в механизмах их развития часто доминируют адаптивные реакции и процессы).
- Ответ организма на воздействие может носить характер и патологической реакции.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ —

- качественно и/или количественно неадекватный и
- биологически нецелесообразный (неадаптивный)
- ответ организма или его части (ткани, органа, системы)
- на действие обычных или патогенных агентов.

- Как правило, патологическая реакция — результат нарушения реактивности организма в целом или реактивных свойств тканей, органов и их систем. Одним из типичных примеров этого могут служить аллергические реакции. Так, в ответ на воздействие обычно индифферентных агентов (например, пыльцы трав или растений, яичного белка, шоколада) могут развиться приступ бронхиальной астмы, крапивница, аллергический насморк и другие патологические реакции. Примерами подобных реакций могут служить также

неадекватные психосоматические ответы при развитии фазовых состояний в нервной системе (особенно ультрапарадоксальной, парадоксальной, наркотической фаз), фобий (немотивированного страха какого-либо предмета или явления), патологических рефлексов (например, спазма коронарных артерий с развитием приступа стенокардии при раздражении стенки жёлчного пузыря конкрементом). Как видно, для упомянутых (равно как и для других) реакций подобного типа характерны количественная и качественная неадекватность их воздействующему фактору, а также, как правило, отсутствие адаптивного эффекта.

- Различные воздействия на организм могут привести к развитию и патологического состояния.

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ —

- длительное отклонение от нормы структуры, биохимических и/или функциональных свойств тканей, органов, их систем,
- возникающее под действием патогенного агента,
- характеризующееся, как правило, нарушением жизнедеятельности организма.

- Одной из отличительных черт патологического состояния является его длительное, затяжное (иногда в течение всей жизни) течение. Примерами таких состояний могут быть деформации клапанных отверстий сердца после перенесённого эндокардита; состояния после удаления одного из глазных яблок, зубов, почки, части кишечника, лёгкого (или части его); различные уродства и последствия аномалий развития (например, расщелина губы или твёрдого нёба; косолапость; наличие дополнительных или отсутствие нескольких пальцев, недоразвитие предплечья и др.).

- Другой характерной чертой патологических состояний является, как правило, отсутствие склонности их к интенсивному прогрессированию.

- Патологические состояния сами могут служить фактором риска развития патологических процессов и болезней. Например, сужение клапанного отверстия сердца может привести к развитию недостаточности его сократительной функции (сердечной недостаточности); отсутствие зубов — к гастриту, одного лёгкого или почки — к дыхательной недостаточности или уремии; незарощение твёрдого нёба — к асфиксии с последующей пневмонией; отсутствие части желудка или кишечника — к недостаточности полостного и мембранного пищеварения с развитием синдромов мальабсорбции (нарушение переваривания и всасывания элементов пищи).

Номенклатура и классификация болезней

Важная задача нозологии — разработка научно обоснованных, рациональных номенклатуры и классификации болезней и болезненных состояний, что необходимо для:

- установления факта наличия болезни, её определённого вида;
- разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики;
- статистического анализа показателей заболеваемости и причин смерти;
- оценки состояния здоровья населения.

НОМЕНКЛАТУРА БОЛЕЗНЕЙ

Номенклатура болезней — организованный в определённом порядке перечень названий и описание отдельных болезней.

При разработке номенклатуры учитывают необходимость правильного названия болезни, отражающего её главную сущность. Известно, что ряд принятых в медицине обозначений болезней не имеет строгого научного обоснования. Примерами могут служить термины «анемия» (прямой перевод — отсутствие крови в организме, чего на самом деле нет) или «лейкоз» (термин переводится как патологический процесс, поражающий лейкоциты, хотя под лейкозом понимают опухолевый процесс, поражающий все клетки кроветворной ткани, которые дифференцируются и в лейкоциты, и в эритроциты, и в тромбоциты).

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

Классификация болезней — система распределения болезней по классам на основе определённых критериев.

Критерии

В Международной классификации болезней (МКБ) применены следующие критерии:

- **причина** (наследственные, инфекционные, постинтоксикационные болезни и др.);
- **главное звено патогенеза** болезни (дистрофии, болезни нарушенного метаболизма, иммунопатологические состояния, эндокринопатии и т.д.);
- **основная локализация болезни** (болезни системы крови, органов дыхания, сердца, глаз, почек, кожи, печени и т.д.);
- **возраст пациента** (болезни новорождённых, детские болезни, болезни пожилого и старческого возраста);
- **основной принцип лечения** (хирургические, терапевтические болезни).

Наряду с указанными используют и ряд других критериев и подходов к классификации болезней, что делает их не всегда удобными и однозначными (например, выделение «женских болезней», «органических» или «функциональных» болезней и др.).

В настоящее время отсутствуют классификации болезней, в основу которых был бы положен единый критерий (или ограниченное число) их рубрицирования, что было бы удобно с позиций практикующего врача, различных категорий медиков, биологов, а также работников других специальностей.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

Термин «этиология» применяют в медицине с древних времён. Долгое время им обозначали учение о болезнях вообще. В настоящее время этот термин используется двояко. Для обозначения:

- общего учения о причинах и условиях возникновения болезней и патологических процессов как раздела общей нозологии;
- собственно конкретной причины болезни.

ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Причины болезней и патологических процессов — повреждающие факторы различной природы и происхождения.

Причина болезни — фактор, вызывающий данную болезнь и придающий ей специфические черты.

Для обозначения причины болезни или патологического процесса в качестве синонимов применяют термины «патогенный» или «чрезвычайный» фактор. Исключительно сильные, разрушительные повреждающие факторы называют экстремальными.

Свойства патогенных факторов

Ниже перечислены характеристики факторов, придающие им свойства патогенности.

Необычность природы фактора

Необычность природы фактора для данного организма означает, что ранее на этот организм фактор такой природы («качества») не воздействовал. Следовательно, по отношению к этому фактору в организме не сформированы механизмы противодействия — специфической защиты, резистентности, компенсации, т.е. более широко — отсутствуют эффективные механизмы адаптации к нему.

Примеры: чрезмерно высокая или низкая температура окружающей среды, электрический ток, яды животных и растений, агрессивные химические соединения (кислоты, щёлочи, соли тяжёлых металлов, сильные окислители и восстановители).

Избыточность или недостаток фактора

Избыточность или дефицит какого-либо фактора могут сделать его патогенным.

- Например, чрезмерно повышенная концентрация в крови и тканях катехоламинов, свободных радикалов, глюкозы либо воздействие внешних факторов — высокой или низкой температуры, атмосферного давления и многих других агентов — может вызвать болезнь или патологический процесс.
- С другой стороны, дефицит поступления или образования в самом организме ряда агентов также может дать патогенный эффект.

  Примеры: недостаточное поступление в организм кислорода, витаминов, субстратов обмена веществ, некоторых микроэлементов или недостаточный синтез в организме гормонов, цитокинов, ферментов и других агентов, необходимых для оптимального уровня жизнедеятельности.

Периодичность и/или длительность воздействия фактора

Нарушение оптимальной для организма периодичности и продолжительности сна и бодрствования, приёма пищи, смены периодов нагрузки и покоя может привести к развитию болезней [гипертонической, язвенной болезни желудка и кишечника, ишемической болезни сердца (ИБС) и др.].

Сочетание индифферентного и патогенного факторов

Сочетание воздействия на организм какого-либо индифферентного фактора (например, звука, запаха, света, внешней обстановки) и патогенного агента при их повторном сочетанном воздействии может привести к тому, что бывший ранее индифферентным для данного организма фактор может приобрести патогенные свойства. Примером может служить возникновение приступа бронхиальной астмы при непосредственном повторном контакте с животным (т.е. с аллергенными компонентами шерсти или выделений кошки, собаки, лошади и др.). Не исключено, что позднее только вид животного (без контакта с ним), его изображение или воспоминание об эпизоде удушья при контакте с этим животным может вызвать приступ бронхиальной астмы. В данном случае речь идёт о приобретении патогенных свойств каким-то фактором на основе условного патогенного рефлекса.

Близким по эффекту является способность слова (врача, другого человека) вызвать развитие различных расстройств в организме и даже болезни. Последние обозначают как ятрогенные.

Полиэтиологичность патогенного фактора

Один и тот же патогенный агент может быть причиной многих болезней или патологических состояний. Например, увеличение содержания в крови катехоламинов может вызвать сердечную недостаточность, стенокардию, артериальную гипертензию или сладж и тромбоз или гипергликемическое состояние.

Воздействие патогенного фактора не всегда приводит к заболеванию или развитию патологического процесса. В значительной мере это определяется условиями, в которых реализуется действие этого фактора.

УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

В отличие от причины, абсолютно необходимой для возникновения болезней или патологических процессов, условия, при которых развивается болезнь или патологический процесс, имеют относительное значение.

УСЛОВИЯ БОЛЕЗНИ —

- фактор или несколько факторов,
- способствующих, препятствующих или модифицирующих действие причинного агента и
- придающих болезни специфические черты.

• Роль условий при возникновении болезней и патологических процессов различна: она может быть либо решающей, ключевой, либо незначительной

Например, эффективность системы репарации ДНК играет решающую роль в трансформации нормальной клетки в опухолевую под действием причинного — канцерогенного фактора. Высокая активность ферментов репарации ДНК обеспечивает быстрое обнаружение и устранение активного онкогена; напротив, при низкой их активности онкоген реализует свою информацию и вызывает опухолевый рост. Важным условием возникновения многих инфекционных болезней (инфБ) является активность системы ИБН: её снижение способствует (облегчает) действию микроорганизма, а высокая активность часто препятствует возникновению болезни.

С другой стороны, при воздействии ряда факторов (особенно высокой интенсивности) условия играют незначительную роль. Примерами могут служить воздействие на организм чрезвычайно низкой или, напротив, высокой температуры окружающей среды: независимо от условий (наличие одежды, влажности воздуха, наличие ветра и др.) это приведёт к переохлаждению или обморожениям, перегреванию или ожогам. Роль условий незначительна также при действии на организм большой дозы радиации, механического фактора разрушительной силы, концентрированной кислоты или щёлочи, высоковирулентных микроорганизмов.

• Различные условия могут либо способствовать реализации причины болезни, либо препятствовать её развитию

Примерами условий, способствующих развитию болезни (их называют способствующими, располагающими или факторами риска), могут быть: низкая активность иммунитета, способствующая действию возбудителей инфБ; высокая влажность воздуха, потенцирующая воздействие низкой температуры; повышенная активность симпатических нейронов заднего гипоталамуса, облегчающая действие факторов, вызывающих нейрогенную артериальную гипертензию.

В отличие от этого, такие факторы, как повторное воздействие на организм умеренной гипоксии, снижают патогенное влияние значительного дефицита кислорода во вдыхаемом воздухе или гипоксемии при дыхательной недостаточности и анемии; полноценное питание препятствует развитию ряда болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); высокая фагоцитарная активность лейкоцитов по отношению к микробам может препятствовать возникновению некоторых инфекций.

• Условия могут существенно модифицировать действие причинного фактора

Например, повторное воздействие на организм чужеродного антигена (Аг) в условиях предварительной сенсибилизации им (повышения специфической чувствительности организма к нему) приводит, как правило, к развитию аллергии. В отличие от этого, повторное попадание того же Аг в иммунизированный им организм сопровождается быстрой фиксацией, инактивацией и, как правило, уничтожением и/или удалением носителя антигенной структуры.

Условия внешние и внутренние

По критерию происхождения все условия возникновения болезни подразделяют на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные).

Условия внешние

К числу наиболее значимых внешних условий относят:

- экологические факторы (например, загрязненный воздух, вода, воздействие на организм вредных промышленных, сельскохозяйственных, бытовых и других факторов);
- количественную и качественную неполноценность пищи;
- нарушение упорядоченности и оптимального соотношения труда и активного отдыха;
- социальные факторы (например, частые конфликтные ситуации).

Условия внутренние

Существенными внутренними условиями, влияющими на реализацию эффекта причины болезни или патологического процесса, являются следующие свойства организма:

- резистентность;
- особенности его конституции;
- тип высшей нервной деятельности (ВНД);
- пол, возраст и др.

РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Врачебный опыт показывает, что воздействие на организм экзо- и эндогенных факторов приводит к различным эффектам: от развития болезни или патологического процесса (например, высокая доза проникающей радиации, механическая травма, чрезмерное повышение или снижение внешней температуры, попадание на кожу или слизистые концентрированных кислот, щелочей и др.) до отсутствия такого эффекта (например, отсутствие у жителей высокогорья признаков высотной болезни даже при быстром поднятии их на большую высоту; нахождение патогенных микробов в миндалинах без возникновения ангины; наличие в лёгких микобактерий *Коха* без развития туберкулёзного процесса) и даже развития заболевания при воздействии на организм индифферентных факторов (например, употребление шоколада, яиц, ягод, вдыхание воздуха, содержащего некоторые пахучие соединения, может вызвать развитие той или иной формы аллергии).

Эти и многие другие факты послужили основанием для двух важных выводов:

- развитие болезни или патологического процесса — результат взаимодействия организма и причинного фактора, а не только воздействия лишь одного патогенного фактора.
- Возможность возникновения, особенности развития и исходы болезней и патологических процессов определяются, с одной стороны, свойствами патогенного агента, с другой — свойствами организма, его реактивностью, с третьей — условиями, в которых происходит взаимодействие организма и причинного фактора.

По мере развития общества диапазон патогенных факторов, потенциально или реально способных вызывать болезни и патологические процессы, сужается, в частности, в связи с совершенствованием технологии на производстве и снижением возможности травматизма, отравлений, воздействий на организм токсичных агентов и т.п., улучшением условий быта и отдыха, совершенствованием медицины, особенно повышением эффективности профилактических мероприятий. На этом фоне возрастает роль состояния организма человека — его реактивности.

Реактивность свойственна всем организмам

Это основное, существенное их качество наряду с такими, как размножение, развитие, рост, наследственность, обмен веществ.

РЕАКТИВНОСТЬ —

- свойство целостного организма, обладающего нервной системой,
- дифференцированно (т.е. качественно и количественно определённым образом) реагировать изменением жизнедеятельности
- на воздействие факторов внешней и внутренней среды.

Генез реактивности

Формирование реактивности произошло по мере сочетанного усложнения следующих кардинальных характеристик живых существ:

реакция — ответ организма или его части на внешнее или внутреннее воздействие;

чувствительность — способность воспринимать и определять характер (качество), силу, локализацию и периодичность воздействующего на организм агента;

раздражимость — свойство организма воспринимать воздействие факторов внешней и внутренней среды и отвечать на них, как правило, генерализованной, малодифференцированной реакцией, например изменением обмена веществ, формы, размеров и др.;

резистентность — сопротивление, противодействие: устойчивость организма или его части к воздействию определённых факторов внешней и внутренней среды.

Категории реактивности

Реактивность определяется многими факторами и проявляется разнообразными формами изменений жизнедеятельности индивида. В связи с этим различают несколько категорий реактивности. Критериями выделения разновидностей реактивности являются основные биологические свойства организма, степень специфичности ответа организма, выраженность реакции организма на воздействие, природа агента, вызывающего ответ организма, биологическая значимость ответа организма.

• Биологические свойства организма

В зависимости от основных биологических свойств организма выделены видовая, групповая и индивидуальная категории (виды) реактивности.

† **Видовая реактивность** детерминируется видовыми особенностями (например, атеросклероз часто наблюдается у людей, но не выявляется в такой форме у кроликов; у кроликов, в отличие от человека, также не развивается сифилис при инфицировании их возбудителем болезни). В ходе эволюции видовые особенности реактивности организма формируются в результате изменчивости (в связи с мутациями), наследственного закрепления кардинальных свойств вида и естественного отбора особей этого вида.

† **Групповая реактивность**. В ней выделяют реактивность возрастную, половую и конституциональную.

‡ **Возрастная** реактивность (например, дети в большей мере, чем взрослые, подвержены инфБ в связи с незрелостью их иммунной системы).

‡ **Половая**: характеризуется, в частности, разной устойчивостью мужчин и женщин к кровопотере (у женщин она выше), физической нагрузке (выше у мужчин).

‡ **Конституциональная**: относительно стабильные морфофункциональные, в том числе психические, особенности организма, определяемые наследственностью и длительным влиянием факторов окружающей среды. Известно, например, что так называемые астеники, в отличие от нормостеников, менее устойчивы к сильным и длительным физическим и психическим нагрузкам.

† **Индивидуальная реактивность** определяется наследуемой информацией, индивидуальной изменчивостью и собственным «жизненным опытом» организма. В отличие от видовой и конституциональной, индивидуальная реактивность организма может быть физиологической и патологической. Последняя проявляется, например, развитием у отдельных индивидов аллергических реакций на факторы, которые у других такого ответа не вызывают.

• **Степень специфичности, дифференцированности ответа организма** позволяет выделить реактивность специфическую и неспецифическую.

† **Специфическая реактивность**: например, развитие иммунного ответа на антигенное воздействие.

† **Неспецифическая реактивность**: например, активация фагоцитарной реакции лейкоцитов при их контакте с чужеродными клетками, неорганическими частицами, бактериями, вирусами, паразитами.

• **Выраженность реакции организма на воздействие** определяет реактивность нормергическую, гиперергическую, гипергическую и анергию.

† **Нормергическая реактивность** выражается количественно и качественно адекватной реакцией на воздействие какого-либо агента.

† **Гиперергическая реактивность** проявляется чрезмерной реакцией на раздражитель, например развитием анафилактического шока на повторное попадание в кровь Аг.

† **Гипергическая реактивность** характеризуется неадекватно слабой реакцией на воздействие, например неэффективным иммунным ответом на чужеродный Аг при развитии иммунодефицитного состояния.

† **Анергия** характеризуется отсутствием реакции на воздействие, что свидельствует о серьёзности нарушений системы организма, должной формировать ответ.

• **Природа агента**

В зависимости от природы агента, вызывающего ответ организма, выделяют иммуногенную и неиммуногенную реактивность.

† **Неиммуногенная реактивность**: изменения жизнедеятельности организма, вызванные воздействием различных агентов психического, физического, химического или биологического характера, не обладающих антигенными свойствами.

† **Иммуногенная реактивность**: изменения жизнедеятельности организма, обусловленные антигенными факторами.

- **Биологическая значимость ответа** организма определяет физиологическую и патологическую реактивность.

  † **Физиологическая реактивность** — ответ, адекватный характеру и интенсивности воздействия, а также имеющий адаптивный характер. Примером может служить одна из разновидностей иммуногенной реактивности — иммунитет.

  † **Патологическая реактивность** — реакция, неадекватная по выраженности и/или характеру изменения жизнедеятельности организма, сопровождающаяся снижением его адаптивных возможностей. Пример: аллергические реакции.

Таким образом, **реактивность — динамичное, постоянно меняющееся свойство организма**. С позиции врача важно, что это свойство можно изменять целенаправленно с целью повышения устойчивости организма к действию различных патогенных факторов.

ПРИНЦИПЫ ЭТИОТРОПНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ

Важная задача раздела патофизиологии «общая этиология» — разработка принципов этиотропного лечения и профилактики болезней и патологических процессов.

Этиотропная профилактика и терапия болезней преследуют две главные цели:

- Выявление причины болезни или патологического процесса и проведение мероприятий, направленных на предотвращение её воздействия на организм (**профилактические мероприятия**).
- Выявление факторов, способствующих и препятствующих реализации патогенного действия причинного агента, и проведение мероприятий по устранению или подавлению эффектов первых и потенцированию вторых. В качестве примеров могут быть названы меры по устранению условий, благоприятных для реализации действия микроорганизмов или возникновения злокачественных опухолей при иммунодефицитах, и/или активация факторов системы ИБН.

Примерами профилактических мероприятий могут служить меры, направленные на предупреждение действия на организм патогенных химических (в том числе канцерогенных) агентов, болезнетворных микроорганизмов, проникающей радиации и других физических факторов. Эти меры реализуются медикаментозным путём (с использованием радиопротекторов, гормонов, ферментов, цитокинов, дезинфицирующих средств и др.) или с помощью немедикаментозных воздействий (например, использования защитной одежды; УФ-облучения, обладающего бактерицидными свойствами; повторного воздействия данного агента на организм в умеренной дозе с целью повышения резистентности к нему). В последнем случае речь идёт о тренировке организма, например, умеренной гипоксией, охлаждением, физической нагрузкой, некоторыми потенциально патогенными веществами.

Если причинный агент уже воздействует на организм, то принимаются меры по прекращению либо по уменьшению интенсивности и/или длительности его действия (**лечебные мероприятия**). Примеры: противомикробные и антипаразитарные средства при инфицировании организма или остановка кровотечения и переливание препаратов крови и кровозаменителей при нарушении целостности сосудистой стенки.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Термином «**общий патогенез**» обозначают раздел общей нозологии, посвящённый разработке представлений об общих закономерностях возникновения и развития болезней и патологических процессов (включая механизмы выздоровления и умирания), а также формулированию и обоснованию принципов и методов их патогенетического лечения и профилактики.

Термин «**патогенез**» (или частный патогенез) применяют для обозначения механизма развития конкретной болезни (нозологической формы) или конкретного патологического процесса.

Патогенез — комплекс взаимосвязанных процессов повреждения и адаптации организма, лежащих в основе возникновения, развития и исходов конкретных болезней и патологических процессов.

Положения общего учения о закономерностях развития болезней и представления о частном патогенезе отдельных нозологий и патологических процессов тесно связаны и дополняют друг друга. Данные о механизмах возникновения, становления и исходов конкретных болезней обобщаются и на этой основе выявляются общие закономерности их развития, формулируются заключения и теоретические представления общего учения о патогенезе болезней, а также о принципах их терапии и профилактики.

Отсюда следует, что общий патогенез является важным компонентом общего учения о болезни — общей нозологии. В свою очередь, положения общего учения о патогенезе используются при анализе конкретных звеньев патогенеза отдельных нозологий и патологических процессов.

Источником сведений для разработки представлений общего и частного патогенеза являются клинические данные, а также результаты моделирования болезней и патологических процессов (как на материальных объектах, главным образом на животных, так и формализованного — математического, интеллектуального, компьютерного и др.)

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ОБЩЕГО УЧЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

Ниже рассмотрены наиболее важные характеристики общего учения о патогенезе: наличие этиологического фактора, порочный круг (лат. *circulus vitiosus*),

пусковой механизм, цепной процесс, основное звено патогенеза, специфические и неспецифические звенья, местные и общие явления, патогенные и адаптивные реакции.

Наличие этиологического фактора

Присутствие или отсутствие этиологического фактора определяет особенности развития болезней и патологических процессов.

- При одних болезнях патогенный фактор действует по принципу «включателя» — он запускает причинное звено патогенеза. В дальнейшем формируется более или менее разветвлённая цепь причинно-следственно связанных процессов, которая уже не нуждается в наличии причины болезни — «*Мавр сделал своё дело, мавр может уйти*». Примерами таких болезней и патологических процессов могут быть опухоли, лучевая болезнь, инфаркт миокарда, ожог или отморожение ткани.
- При ряде болезней их причина постоянно присутствует в организме. Это относится, например, к СД, гипертиреоидным состояниям, многим инфБ, так называемым симптоматическим артериальным гипертензиям и др. При указанных патологических состояниях механизм их развития поддерживается и аранжируется наличием в организме этиологического фактора.

Порочный круг

Для патогенеза ряда болезней и патологических процессов характерно формирование порочного круга. Это явление заключается в том, что одно из звеньев патогенеза является причиной расстройств, поддерживающих и/или потенцирующих действие данного звена. Например, при тепловом ударе существенное повышение температуры тела увеличивает нервно-мышечную возбудимость, что приводит к развитию судорог и усилению сократительного термогенеза. Последнее потенцирует повышение температуры и дальнейшее увеличение возбудимости нервных центров и мышц.

Пусковой механизм

В патогенезе болезней и патологических процессов имеется стартовый, инициальный, пусковой механизм. Этот механизм во многом определяет специфику болезненного состояния независимо от того, работает ли он на протяжении всего заболевания или лишь запускает его. Важность обнаружения и понимания сути пускового механизма болезни заключается, с одной стороны, в возможности эффективного патогенетического лечения путём устранения этого механизма, а с другой — в прогнозировании дальнейших этапов патогенеза болезни. Так, знание того, что инициальным звеном патогенеза почечно-ишемической артериальной гипертензии является активация системы ренин—ангиотензин—альдостерон, позволяет врачу блокировать это звено при помощи лекарственных средств (ЛС) и эффективно лечить пациента. Однако наличие лишь одно-

го такого пускового механизма и/или продолжительное его действие характерны не для всех болезней. Так, формирующееся при гипертонической болезни стартовое патогенетическое звено в виде корково-подкоркового комплекса возбуждения сравнительно быстро активизирует другие механизмы повышения и стабилизации АД на высоком уровне: нейрогенный, почечный, эндокринный, гемический. После активации перечисленных звеньев патогенеза гипертонической болезни пусковой фактор может утратить инициирующее значение.

Основное звено

Патогенез болезней имеет основное (главное, ведущее, ключевое, организующее) звено или несколько звеньев. Как правило, оно (они) выявляется от начала до завершения процесса. Так, при заболеваниях с воспалительным компонентом в качестве основного звена выделяют образование и реализацию эффектов медиаторов воспаления; при различных видах анемии — гипоксию; при аллергических болезнях — образование и эффекты аллергических АТ, сенсибилизированных лимфоцитов и медиаторов аллергии. Выявление ключевого звена или звеньев патогенеза лежит в основе проведения эффективной патогенетической терапии и профилактики болезней и патологических процессов. Вместе с тем при ряде болезней в настоящее время трудно выявить такое главное звено.

Цепной процесс

Патогенез болезней и патологических процессов — динамичный цепной процесс. Это определяется тем, что пусковой патогенетический фактор вызывает более или менее разветвлённую цепь других процессов — вторичных, третичных и последующих патогенных изменений. Так, при СД ведущий патогенетический фактор — гипоинсулинизм (недостаточность инсулина и/или его эффектов) — обусловливает нарушение транспорта глюкозы в клетки, что приводит к расстройствам энергетического обеспечения, трансмембранного переноса ионов, субстратов обмена веществ и метаболитов, повреждению мембран и уменьшению активности ферментов. Указанные изменения в свою очередь вызывают нарушение функции органов, тканей и их систем, пластических процессов и каскад иных расстройств. В конечном счёте видно, что СД — заболевание, характеризующееся существенными нарушениями метаболизма, структуры и функции органов и тканей, жизнедеятельности организма в целом.

Специфические и неспецифические звенья

Среди звеньев патогенеза болезни или патологического процесса наряду со специфическими выявляются и неспецифические звенья. Так, для различных видов наследуемых анемий характерно наличие специфических дефектов Hb: при талассемиях — несбалансированный синтез одной из цепей глобина — α, β и др., при серповидно-клеточной анемии в молекуле глобина остаток глутамина в 6-м положении от N-конца β-цепи заменён на валин; при анемиях с

наличием нестабильных молекул Hb (т.е. агрегирующих в цитоплазме эритроцита) имеется замена какой-либо определённой аминокислоты на другую. Наряду с этими патогенетическими звеньями, специфическими для каждой из названных разновидностей анемии, для всех анемий характерно наличие неспецифических, но значимых для их развития механизмов. К числу наиболее существенных среди них относятся гипоксия, ацидоз, дисбаланс ионов и воды, активация реакций липопероксидации и др. Своеобразная комбинация различной степени выраженности специфических и неспецифических патогенетических звеньев болезней в значительной мере определяет характерную клиническую манифестацию каждой из них.

Местные и общие явления

Патогенез болезней и большинства патологических процессов включает комплекс тесно взаимосвязанных местных и общих (системных) звеньев. Значимость этих двух категорий патогенетических звеньев, как правило, различна и нередко меняется по ходу формирования болезни. Например, на начальных этапах патогенеза нефрита или цирроза печени важное значение имеют местные механизмы. Вместе с тем по мере прогрессирования названных форм патологии и особенно при развитии недостаточности функций печени или почек общие звенья патогенеза начинают играть доминирующую роль в нарушении жизнедеятельности организма. В отличие от этого, механизм развития, например, большинства эндокринопатий уже на ранних стадиях их развития включает системные, генерализованные патогенетические звенья. Примером может служить гиперкортицизм, сопровождающийся избыточным выделением в кровь глюко-, минерало- и андрогенных стероидов. При этой болезни развиваются как локальные изменения в ткани коры надпочечников, имеющие свои характерные патогенетические звенья (приводящие к гиперпродукции гормонов, гиперплазии и гипертрофии гистологических элементов надпочечников и другим изменениям), так и общие. Последние связаны с эффектами избытка кортикостероидов. К ним относятся патогенетические звенья артериальной гипертензии, гипергликемии, иммунодепрессии, дисбаланса ионов в крови и тканях, кардиопатии и др. Взаимозависимость общих и местных механизмов развития болезней и патологических состояний проявляется также и тем, что регионарные (тканевые и/или органные) патологические процессы могут возникать в результате системных патогенных изменений, и наоборот. Примером первой ситуации могут быть местные патологические процессы (например, опухоли или воспаление в отдельных тканях и органах при иммунодефиците); примером второй — формирование недостаточности иммунной системы организма в результате опухолевого роста.

Патогенные и адаптивные реакции

Патогенез всех болезней и патологических процессов закономерно включает как патогенные, так и адаптивные (компенсаторные, защитные, репаративные) реакции и процессы. Конкретная их комбинация, выраженность и значи-

мость реакций и процессов широко варьируют у различных пациентов не только с разными формами патологии, но даже с одной и той же. Например, при аллергической форме бронхиальной астмы выявляются как патогенные эффекты (бронхоспазм, нарушение вентиляции и перфузии лёгких, диффузии газов через аэрогематический барьер), так одновременно и адаптивные. Последние направлены на обнаружение, фиксацию, деструкцию и элиминацию из организма аллергена, повышение эффективности доставки и утилизации тканями кислорода, компенсацию сдвигов кислотно-щелочного равновесия (КЩР) организма и ряд других.

Общее учение о патогенезе содержит и ряд других положений. Они характеризуются в учебнике при изложении типовых или частных форм патологии.

ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Целью патогенетического лечения больного является прерывание и/или снижение эффективности механизмов повреждения и одновременно — активация адаптивных (саногенетических) реакций и процессов. Иногда эти группы мероприятий называют патогенетической и саногенетической терапией соответственно.

Патогенетическая терапия

В качестве примера лечебного воздействия, направленного на прерывание патогенетических реакций повреждения, можно назвать применение антигистаминных препаратов при развитии воспаления или аллергических болезней. При указанных патологических процессах образуется избыток гистамина, играющего одну из ключевых ролей в их патогенезе. Торможение синтеза и/или эффектов гистамина даёт существенный терапевтический эффект. Одновременно достижение этого эффекта предупреждает развитие и других последствий: отёка, расстройств крово- и лимфообращения, чувства боли и др.

Саногенетическая терапия

Примером терапевтических мероприятий, направленных на активацию адаптивных процессов в организме, может быть применение комплекса иммуномодулирующих и иммуностимулирующих препаратов. Последние тормозят или предупреждают формирование иммунопатологических состояний, например, у пациентов с воспалительным или аллергическим компонентом патогенеза различных болезней (бронхиальной астмы, диффузного гломерулонефрита, хронического гепатита, ревматоидного артрита и многих других).

Заместительная терапия

Важным методом реализации патогенетического принципа лечения является заместительная терапия. Она предусматривает использование агентов, ликви-

дирующих дефицит или отсутствие в организме какого-либо фактора или факторов. Именно с этой целью применяют препараты гормонов (у пациентов с недостаточностью самих гормонов или их эффектов, например, при СД, надпочечниковой недостаточности, гипофункции гипофиза, половых желёз), ферментов (например, желудка и кишечника при нарушении полостного или мембранного пищеварения при синдромах мальабсорбции), витаминов (при гипо- или дисвитаминозах).

Эффективность лечения значительно повышается при сочетании (в тех случаях, когда для этого есть основания) этиотропного и патогенетического лечения (например, при воспалении, иммунопатологических процессах, лихорадке, гипоксиях и др.).

ГЛАВА 3

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

Эволюция всех форм жизни на Земле связана с двумя фундаментальными свойствами организмов — наследственностью и изменчивостью.

Наследственность

Наследственность — свойство организмов сохранять и обеспечивать передачу признаков потомкам, а также программировать особенности их индивидуального развития в конкретных условиях среды. Отсюда следует, что состояние здоровья и нездоровья (болезнь) являются результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов.

Наследование — процесс передачи генетической информации о признаках — осуществляется через гаметы (в случае полового размножения) и через соматические клетки (при бесполом).

Наследуемость — доля фенотипической изменчивости, обусловленная генетическими различиями между особями, а показатель наследуемости (h^2) — доля участия генетических факторов в общей (фенотипической) изменчивости признака. Обычно показатель наследуемости рассчитывают для количественных признаков: рост, масса тела, АД, ГПК и т.д. При полной генетической детерминации признака $h^2=1,0$, при $h^2=0$ влияние наследственности не обнаруживается.

Генетика — наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости организмов.

Глава 3 «Наследственность и патология» написана совместно с проф. А.Ю. Асановым.

Генетика человека изучает явления наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях организации: молекулярном, хромосомном, клеточном, организменном и популяционном.

Медицинская генетика изучает роль наследственности и изменчивости в возникновении, развитии и исходах патологии человека, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственных и ненаследственных заболеваний.

Изменчивость

Изменчивость — свойство организма приобретать новые признаки и особенности индивидуального развития, отличающиеся от родительских. Выделяют фенотипическую (или ненаследственную) и генотипическую (или наследственную) изменчивость (рис. 3-1). Новые признаки могут служить основой для эволюции вида при условии их наследования.

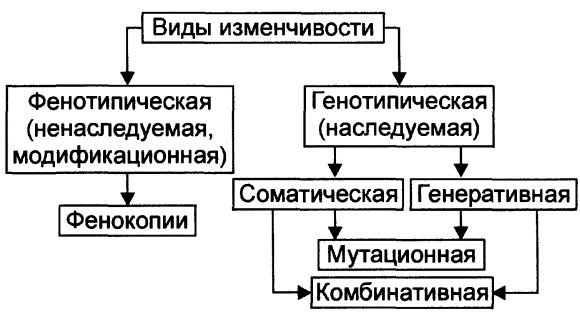


Рис. 3-1. Виды изменчивости.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

При фенотипической изменчивости наследственный материал не меняется: изменения касаются только признаков индивида. Они не передаются по наследству даже при длительном и/или повторном воздействии (например, обряд инициации у некоторых народов в виде нанесения повреждений: обрезание крайней плоти, протыкание носовой перегородки или губ, удаление клыков и т.д.; изменение формы грудной клетки при ношении корсетов или удалении ребер; изменение формы стопы при использовании обуви и т.п.).

МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Если по своей выраженности изменения не выходят за пределы диапазона нормы реакции, то подобные фенотипические изменения называют модификационными. Наиболее выраженно модификационная изменчивость проявляется при реакциях организма на изменения факторов среды, например условий прожи-

вания в различных географических зонах, интенсивности солнечной радиации, характера питания и т.д. Модификационная изменчивость имеет адаптивное значение.

Фенокопии

Фенокопии — одно из проявлений модификационной изменчивости (т.е. на действие факторов среды). Термин «фенокопия» предложен для обозначения признаков, болезней, фенотипов или врождённых пороков развития (ВПР), формирующихся под воздействием определённых условий среды и фенотипически (клинически) похожих на состояния, возникающие под влиянием мутаций.

Пример

Микроцефалия — уменьшение размеров черепа и головного мозга, сопровождающееся умственной отсталостью и определёнными неврологическими нарушениями. Микроцефалия может быть первичной или вторичной.

Первичная (истинная, генетическая) микроцефалия характеризуется первичным недоразвитием головного мозга.

Вторичная (ложная, негенетическая) микроцефалия характеризуется ранним заращением черепных швов.

В обоих случаях многие клинические проявления, методы терапии, психолого-педагогической коррекции, реабилитации и адаптации больных весьма схожи, но при решении вопроса о повторном риске рождения больного ребёнка необходимо точное знание причины патологии в данной семье.

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

При генотипической (или наследственной) изменчивости изменения происходят в геноме. В зависимости от вида клеток (половые или соматические) с изменённой наследственной информацией выделяют генеративную и соматическую изменчивость.

Генеративная изменчивость: изменения происходят в наследственном аппарате гамет.

Соматическая изменчивость: изменения наблюдаются в наследственном аппарате клеток тела (соматические клетки).

В рамках как генеративной, так и соматической изменчивости выделяют мутационную и комбинативную изменчивость.

Мутационная изменчивость определяется мутациями — **устойчивым изменением генетического материала** и как следствие — наследуемого признака.

Комбинативная изменчивость возникает **вследствие случайной перекомбинации аллелей в генотипах потомков в сравнении с родительскими генотипами.**

Сами гены при этом не изменяются, но генотипы родителей и детей оказываются различными.

Механизмы **комбинативной** изменчивости:

- Независимое расхождение хромосом в мейозе.
- Рекомбинация генов при кроссинговере.
- Случайная встреча гамет при оплодотворении.

Предрасположенность к заболеваниям

В связи с постоянным расширением территории обитания и увеличением числа факторов, влияющих на человека, возникают ситуации, когда полезные в определённых условиях сочетания конкретных нормальных генов не обеспечивают оптимальных условий функционирования организма. Это приводит к тому, что неблагоприятное сочетание «непатогенных» генов может стать основой развития так называемых болезней с наследственным предрасположением.

Устойчивость к заболеваниям

Существует также механизм генетической изменчивости, определяющий устойчивость к некоторым заболеваниям. Так, гетерозиготное носительство серповидно-клеточного Hb (HbS) обеспечивает высокую резистентность к малярийному плазмодию (внутриклеточному паразиту эритроцитов).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Стартовое звено патогенеза наследственных заболеваний — мутации — нарушения структуры генов, хромосом или изменение их числа. В зависимости от уровня организации генетического материала (ген, хромосома, геном) говорят о мутациях генных, хромосомных и геномных.

Мутации

Термин «мутация» применяют в двух значениях — расширительном и узком. В расширительном значении термин «мутация» относят ко всему генетическому материалу (пара нуклеотидов, ген, цистрон, аллели, хромосомы, ядерный и митохондриальный геном). В узком значении термин «мутация» соотносят с изменениями на уровне гена (в этом случае изменения хромосом обозначают термином «аберрация»).

Причинами мутаций могут быть различные факторы. Их обозначают как мутагены, а изменения, приводящие к возникновению мутаций, называют мутаци-

онным процессом. В результате мутационного процесса возникают разные виды мутаций. Изменения генетического материала разнообразны (делеции, вставки и т.д.), что позволяет подразделить мутации по механизму дефекта генетического материала (типы мутаций).

МУТАГЕНЫ

Мутагены (равно и вызываемые ими мутации) классифицируют по происхождению (источнику) на эндогенные и экзогенные, а по природе на физические, химические и биологические.

Экзогенные мутагены. Их большинство, к ним относятся различные и многочисленные факторы внешней среды (например, радиационное излучение, алкилирующие агенты, окислители, многие вирусы).

Эндогенные мутагены образуются в процессе жизнедеятельности организма (например, мутации могут возникать под влиянием свободных радикалов, продуктов липопероксидации).

Физические мутагены — ионизирующее излучение и температурный фактор:

- † ионизирующее излучение (например, α-, β-, γ-лучи, рентгеновское излучение, нейтроны);
- † радиоактивные элементы (например, радий, радон, изотопы калия, углерода и т.д. — источники ионизирующего излучения);
- † УФ-излучение;
- † чрезмерно высокая или низкая температура.

Химические мутагены — самая многочисленная группа мутагенов. К химическим мутагенам относятся:

- † сильные окислители или восстановители (например, нитраты, нитриты, активные формы кислорода);
- † алкилирующие агенты (например, йодацетамид);
- † пестициды (например, гербициды, фунгициды);
- † некоторые пищевые добавки (например, ароматические углеводороды, цикламаты);
- † продукты переработки нефти;
- † органические растворители;
- † ЛС (например, цитостатики, содержащие ртуть средства, иммунодепрессанты);
- † другие химические соединения.

Биологические мутагены:

- † вирусы (например, кори, краснухи, гриппа);
- † Аг некоторых микроорганизмов.

ВИДЫ МУТАЦИЙ

Многочисленные виды мутаций перечислены на рис. 3-2.

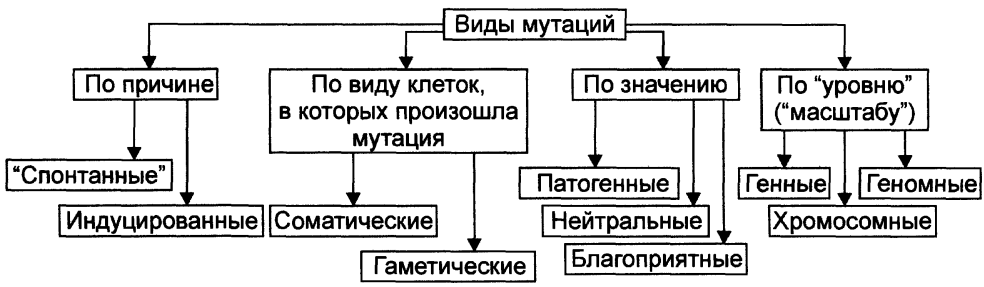


Рис. 3-2. Виды мутаций.

Спонтанные мутации возникают под влиянием естественных мутагенов экзо- или эндогенного происхождения, без специального (целенаправленного) вмешательства человека. Спонтанные мутации возникают, например, в результате действия химических веществ, образующихся в процессе метаболизма; воздействия естественного фона радиации или УФ-излучения; ошибок репликации и т.д.

Индуцированные мутации вызваны направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды. Индуцированный мутационный процесс может быть контролируемым и неконтролируемым.

† Контролируемые мутации возникают, например, в эксперименте с целью изучения механизмов мутагенеза и/или его последствий.

† Неконтролируемые мутации, например при случайном выбросе радиоактивных элементов в среду обитания.

Гаметические мутации — мутации в половых клетках. Они наследуются потомками и, как правило, обнаруживаются во всех клетках организма.

Соматические мутации — мутации в неполовых (соматических) клетках — проявляются у того индивида, у которого они возникают. Они передаются при делении только дочерним клеткам и не наследуются следующим поколением индивида.

Мозаики. Если соматическая мутация возникает на ранних стадиях дробления зиготы (но не первого деления) возникают клеточные линии с различными генотипами. Чем раньше в онтогенезе происходит соматическая мутация, тем больше клеток содержит данную мутацию. Подобные организмы получили название мозаичных.

Патогенные мутации приводят к гибели эмбриона (или плода) и к развитию наследственных и врождённых заболеваний.

Нейтральные мутации обычно не влияют на жизнедеятельность организма (например, мутации, вызывающие веснушки, изменение цвета волос, радужной оболочки глаза).

Благоприятные мутации повышают жизнеспособность организма или вида (например, тёмная окраска кожных покровов у жителей африканского континента).

Генные (точковые) мутации — любые изменения молекулярной структуры ДНК. Некоторые мутации не оказывают влияния на функцию соответствующего полипептида (например, замена нуклеотидов, не приводящая к замене аминокислоты в силу вырожденности генетического кода). Значительная часть точковых мутаций нарушает функционирование гена и приводит к развитию генных (моногенных) болезней. Фенотипически генные болезни проявляются признаками нарушений метаболизма (например, фенилкетонурия, гемофилии, нейрофиброматоз, муковисцидоз, мышечная дистрофия *Дюшенна—Беккера*, гемоглобинопатия S).

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

По характеру изменений в составе гена различают следующие типы мутаций (рис. 3-3):

Делеции — утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена.

Дупликации — удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов.

Инверсии — поворот на 180° сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов.

Инсерции — вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена.

Трансверсии — замена пуринового основания на пиримидиновое или наоборот в одном из кодонов.

Транзиции — замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое в структуре кодона.

Рис. 3-3. Механизмы генных мутаций.

По последствиям генных мутаций их классифицируют на нейтральные, регуляторные и динамические, а также на миссенс- и нонсенс-мутации.

Нейтральная мутации (молчащая мутация) — мутация не имеет фенотипического выражения (например, в результате вырожденности генетического кода).

Миссенс-мутация — замена нуклеотида в кодирующей части гена — приводит к замене аминокислоты в полипептиде.

Нонсенс-мутация — замена нуклеотида в кодирующей части гена — приводит к образованию кодона-терминатора (стоп-кодона) и прекращению трансляции.

Регуляторная мутация — мутация в 5′- или 3′-нетранслируемых областях гена, такая мутация нарушает экспрессию гена.

Динамические мутации — мутации, обусловленные увеличением числа тринуклеотидных повторов в функционально значимых частях гена. Такие мутации могут привести к торможению или блокаде транскрипции, приобретению белковыми молекулами свойств, нарушающих их нормальный метаболизм.

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ

Хромосомные мутации (аберрации) характеризуются изменением структуры отдельных хромосом. При них последовательность нуклеотидов в генах обычно не меняется, но изменение числа или положения генов при аберрациях может привести к генетическому дисбалансу, что пагубно сказывается на нормальном развитии организма.

Виды аберраций и их механизмы представлены на рис. 3-4.

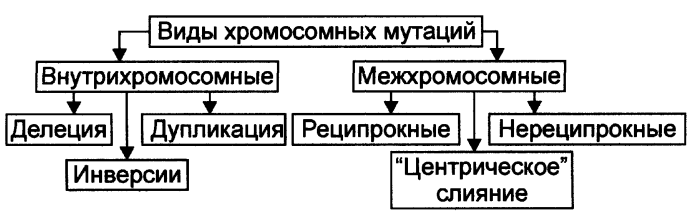


Рис. 3-4. Виды хромосомных мутаций.

Различают внутрихромосомные, межхромосомные и изохромосомные аберрации.

Внутрихромосомные аберрации — аберрации в пределах одной хромосомы. К ним относятся делеции, инверсии и дупликации.

Делеция — утрата одного из участков хромосомы (внутреннего или терминального), что может стать причиной нарушения эмбриогенеза и формирования множественных аномалий развития (например, делеция в регионе короткого плеча хромосомы 5, обозначаемая как 5p-, приводит к недоразвитию гортани, ВПР сердца, отставанию умственного развития). Этот симптомокомплекс обозначен как синдром *кошачьего крика*, поскольку у больных детей из-за аномалии гортани плач напоминает кошачье мяуканье.

Инверсия — встраивание фрагмента хромосомы на прежнее место после поворота на 180°. В результате нарушается порядок расположения генов.

Дупликация — удвоение (или умножение) какого-либо участка хромосомы (например, трисомия по короткому плечу хромосомы 9 приводит к появлению множественных ВПР, включая микроцефалию, задержку физического, психического и интеллектуального развития).

Межхромосомные аберрации — обмен фрагментами между негомологичными хромосомами. Они получили название транслокаций. Различают три варианта транслокаций: реципрокные (обмен фрагментами двух хромосом), нереципрокные (перенос фрагмента одной хромосомы на другую), *робертсоновские* (соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч, в результате образуется одна метацентрическая хромосома вместо двух акроцентрических).

Изохромосомные аберрации — образование одинаковых, но зеркальных фрагментов двух разных хромосом, содержащих одни и те же наборы генов. Это происходит в результате поперечного разрыва хроматид через центромеры (отсюда другое название — центрическое соединение).

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОМА

Геномные мутации (рис. 3-5) характеризуются изменением числа хромосом. У человека известны полиплоидия (в том числе тетраплоидия и триплоидия) и анеуплоидия.

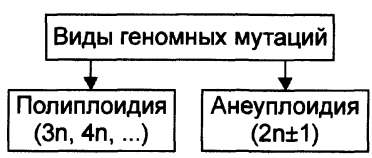


Рис. 3-5. Виды геномных мутаций.

Полиплоидия — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному (3n, 4n, 5n и т.д.). Причины: двойное оплодотворение и отсутствие первого мейотического деления. У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидий приводят к формированию леталей.

Анеуплоидия — изменение (уменьшение — моносомия, увеличение — трисомия) числа хромосом в диплоидном наборе, т.е. не кратное гаплоидному (2n+1, 2n−1 и т.д.). Механизмы возникновения: нерасхождение хромосом (хромосомы в анафазе отходят к одному полюсу, при этом на каждую гамету с одной лишней хромосомой приходится другая — без одной хромосомы) и «анафазное отставание» (в анафазе одна из передвигаемых хромосом отстаёт от всех других).

Трисомия — наличие трёх гомологичных хромосом в кариотипе (например, по 21-й паре, что приводит к развитию синдрома *Дауна*; по 18-й паре — синдрома *Эдвардса*; по 13-й паре — синдрома *Патау*).

Моносомия — наличие только одной из двух гомологичных хромосом. При моносомии по любой из аутосом нормальное развитие эмбриона невоз-

можно. Единственная совместимая с жизнью моносомия у человека — по хромосоме X — приводит к развитию синдрома *Шерешевского—Тёрнера* (45,X0).

Классификация наследственных болезней

Подходы к классификации наследственных болезней приведены на рис. 3-6. Основные критерии классификации наследственных болезней: вид мутантных клеток и вклад наследственных факторов и среды.

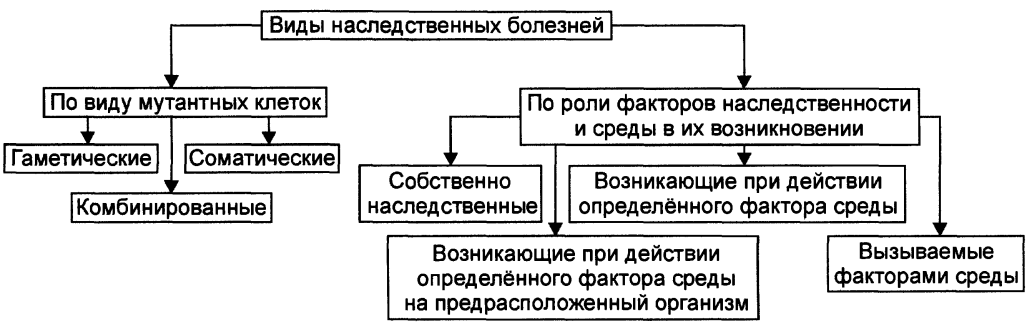


Рис. 3-6. Виды наследственных болезней.

В зависимости от вида первично поражённых клеток выделены следующие группы заболеваний:

- болезни вследствие мутаций в половых клетках — «гаметические», т.е. собственно наследственные болезни (например, фенилкетонурия, гемофилии); эти болезни передаются по наследству;
- болезни вследствие мутаций в соматических клетках — «соматические» (например, опухоли, некоторые болезни иммунной аутоагрессии). Эти заболевания не передаются по наследству;
- болезни вследствие комбинации мутаций в половых и соматических клетках (например, семейная ретинобластома).

Отдельно рассматривают летальные, сублетальные и гипогенитальные заболевания:

- летальные болезни приводят к гибели во время внутриутробного развития (например, моносомии по аутосомам, гаплоидии, большинство полиплоидий);
- сублетальные заболевания приводят к гибели индивида до периода полового созревания (например, наследственные иммунодефициты типа агаммаглобулинемии *швейцарского* типа, синдром *Луи-Бар*, некоторые гемофилии);
- гипогенитальные заболевания сочетаются с бесплодием (например, синдромы *Шерешевского—Тёрнера*, *Кляйнфелтера*).

В зависимости от роли наследственности и среды выделяют четыре группы заболеваний:

- собственно наследственные болезни (развиваются вследствие мутаций);
- экогенетические заболевания (развиваются при наличии мутации под влиянием специфического фактора среды);
- болезни генетической предрасположенности (вклад генетических факторов очевиден);
- болезни, вызываемые факторами внешней среды (строго говоря, эта группа болезней не относится к наследственным болезням, так как вклад генетических факторов в их возникновение, развитие и исход может быть крайне малым, сомнительным или неизвестным).

Собственно наследственные болезни

Причина: мутации (генные, хромосомные, геномные).

Условия: факторы внешней среды не влияют на их возникновение и могут лишь модифицировать их клиническое течение.

Примеры: моногенные (фенилкетонурия, гемофилии А и В, мукополисахаридозы, галактоземия, гемоглобинопатии) и хромосомные болезни (синдром *Дауна*, синдромы *Шерешевского—Тёрнера*, *Кляйнфелтера*, трисомии Х).

Экогенетические заболевания

Эта группа наследственных болезней возникает при действии на организм только определённого (специфического) фактора среды.

Причина: генные мутации.

Необходимое условие: действие на организм специфического фактора внешней среды.

Примеры: анемия у индивидов, гетерозиготных по HbS при снижении pO_2 во вдыхаемом воздухе; постанестетическое апноэ под влиянием суксаметония из группы деполяризующих миорелаксантов периферического действия; гемолиз эритроцитов при приёме сульфаниламидов (при дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Болезни генетической предрасположенности (многофакторные заболевания)

Болезни генетической предрасположенности возникают под действием факторов внешней среды на организм, предрасположенный к этим заболеваниям.

Непосредственная причина: фактор внешней среды или, чаще, комплекс факторов.

Необходимое условие: генетически детерминированная предрасположенность индивида. Степень предрасположенности может быть у различных индивидов слабой, умеренной либо высокой. В связи с множеством факторов, вносящих вклад в развитие заболевания, эти болезни называют также многофакторными.

Примеры: ИБС, гипертоническая болезнь, СД, псориаз, шизофрения, язвенная болезнь желудка.

Болезни, вызываемые факторами среды

Причины: факторы внешней и внутренней среды (инфекционные и неинфекционные; физической, химической и биологической природы).

Генетические факторы не влияют на возникновение болезни, но определяют особенности её течения (возможность осложнений, выраженность адаптивных реакций, степень резистентности организма, эффективность лечения и др.).

Примеры: большинство инфБ, многие травмы и посттравматические состояния; болезни, вызванные химическими агентами, в том числе ЛС.

Наследственные формы патологии

В этом разделе рассмотрены генные болезни, хромосомные болезни, болезни с наследственным предрасположением, ВПР, методы диагностики наследственных заболеваний, а также принципы терапии и профилактики наследственных и врождённых форм патологии.

Генные болезни

В широко известном научному и медицинскому сообществу и ежедневно пополняемом Каталоге наследственных заболеваний человека (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) по состоянию на август 2001 г. перечислено не менее 4200 моногенных болезней, вызываемых мутациями конкретного гена. Для значительного числа поражённых генов идентифицированы разные аллели, количество которых для некоторых моногенных болезней достигает десятков и сотен. Врачу важно знать, что такой полиморфизм поражённого гена может привести и часто приводит к разным клиническим фенотипам в рамках одной моногенной болезни.

В зависимости от функционального класса изменённого полипептида (белки структурные, ферменты, рецепторы, трансмембранные переносчики и т.д.) делаются попытки классифицировать моногенные болезни по этому критерию. На настоящий момент можно сказать, что мутантные гены, кодирующие ферменты, приводят к развитию энзимопатий, наиболее часто встречающихся моногенных болезней.

Для любого моногенного заболевания существенной характеристикой является тип наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с хромосомой X (доминантный и рецессивный), голандрический (сцепленный с хромосомой Y) и митохондриальный (рис. 3-7).

Рис. 3-7. Виды генных болезней.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Примеры заболеваний: синдром *Марфана*, гемоглобинопатия М, хорея *Хантингтона*, полипоз толстой кишки, семейная гиперхолестеринемия, нейрофиброматоз, полидактилия.

Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования патологии — синдрома *Марфана* в пяти поколениях — представлена на рис. 3-8.

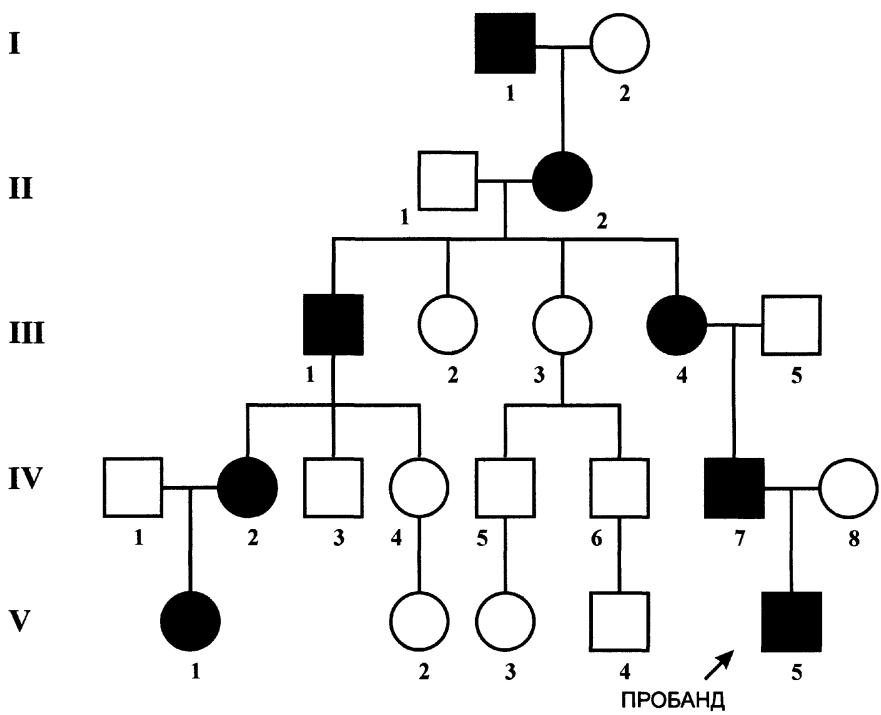


Рис. 3-8. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский, квадрат — пол мужской, тёмный кружок и/или квадрат — больной.

Признаки заболевания

Одинаковая частота патологии у лиц мужского и женского пола.

Наличие больных в каждом поколении родословной, т.е. регулярная передача болезни из поколения в поколение (так называемый вертикальный характер распределения болезни).

Вероятность рождения больного ребёнка равна 50% (независимо от пола ребёнка и количества родов).

Непоражённые члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков (поскольку не имеют мутантного гена).

Перечисленные признаки реализуются при условии полного доминирования (наличие одного доминантного гена достаточно для развития специфической клинической картины заболевания).

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Примеры заболеваний: фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, кожно-глазной альбинизм, галактоземия, гликогенозы, гиперлипопротеинемии, муковисцидоз.

Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования муковисцидоза в четырёх поколениях представлена на рис. 3-9.

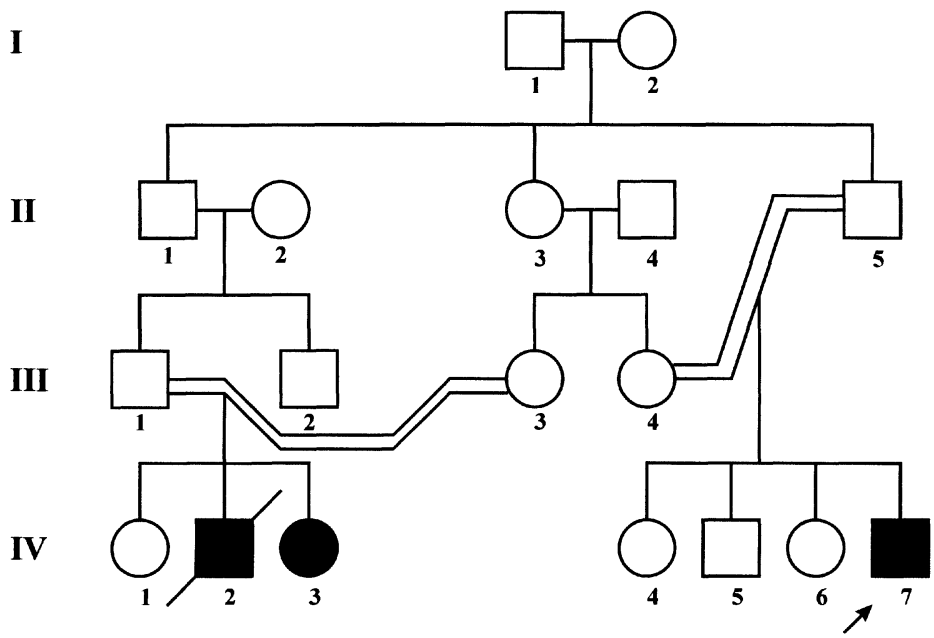


Рис. 3-9. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский, квадрат — пол мужской, тёмный кружок и/или квадрат — больной, наискось перечёркнутый тёмный кружок и/или квадрат — умерший больной.

Признаки заболевания

Равная частота патологии у лиц мужского и женского пола.

Проявление патологии в родословной «по горизонтали», часто у сибсов.

Отсутствие заболевания у единокровных (дети одного отца от разных матерей) и единоутробных (дети одной матери от разных отцов) братьев и сестёр.

Родители больного, как правило, здоровы. Это же заболевание может обнаруживаться у других родственников, например у двоюродных или троюродных братьев (сестёр) больного.

Появление аутосомно-рецессивной патологии более вероятно при кровнородственных браках за счёт большей вероятности встречи двух супругов, гетерозиготных по одному и тому же патологическому аллелю, полученному от их общего предка. Чем больше степень родства супругов, тем эта вероятность выше.

СЦЕПЛЕННОЕ С ХРОМОСОМОЙ Х-ДОМИНАНТНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Примеры заболеваний: одна из форм гипофосфатемии — витамин D-резистентный рахит, болезнь *Шарко—Мари—Тута* Х-сцепленная доминантная, рото-лице-пальцевой синдром типа I.

Родословная с доминантным Х-сцепленным типом наследования витамин D-резистентного рахита в четырёх поколениях представлена на рис. 3-10.

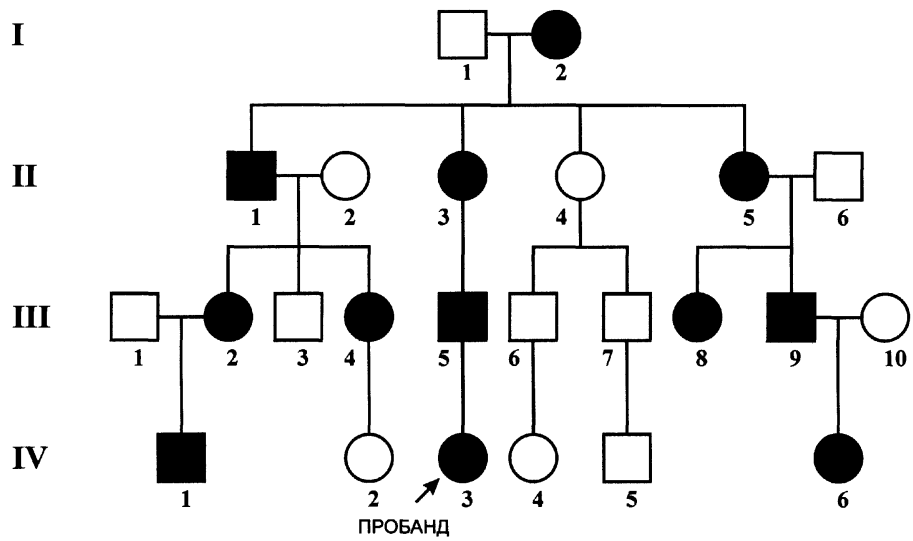


Рис. 3-10. Родословная с доминантным Х-сцепленным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский, квадрат — пол мужской, тёмный кружок и/или квадрат — больной.

Признаки заболевания

Поражены лица мужского и женского пола, но женщины в 2 раза чаще.

Передача больным мужчиной патологического аллеля всем дочерям и только дочерям, но не сыновьям. Сыновья получают от отца хромосому Y.

Передача больной женщиной заболевания и сыновьям, и дочерям с равной вероятностью.

Более тяжёлое течение заболевания у мужчин, чем у женщин.

СЦЕПЛЕННОЕ С ХРОМОСОМОЙ Х-РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Примеры заболеваний: гемофилия А, гемофилия В, Х-сцепленная рецессивная болезнь *Шарко—Мари—Тута*, дальтонизм, мышечная дистрофия *Дюшенна—Беккера*, синдром *Кальмана*, болезнь *Хантера* (мукополисахаридоз типа II), гипогаммаглобулинемия *брутоновского* типа.

Родословная с рецессивным Х-сцепленным типом наследования гемофилии А в четырёх поколениях представлена на рис. 3-11.

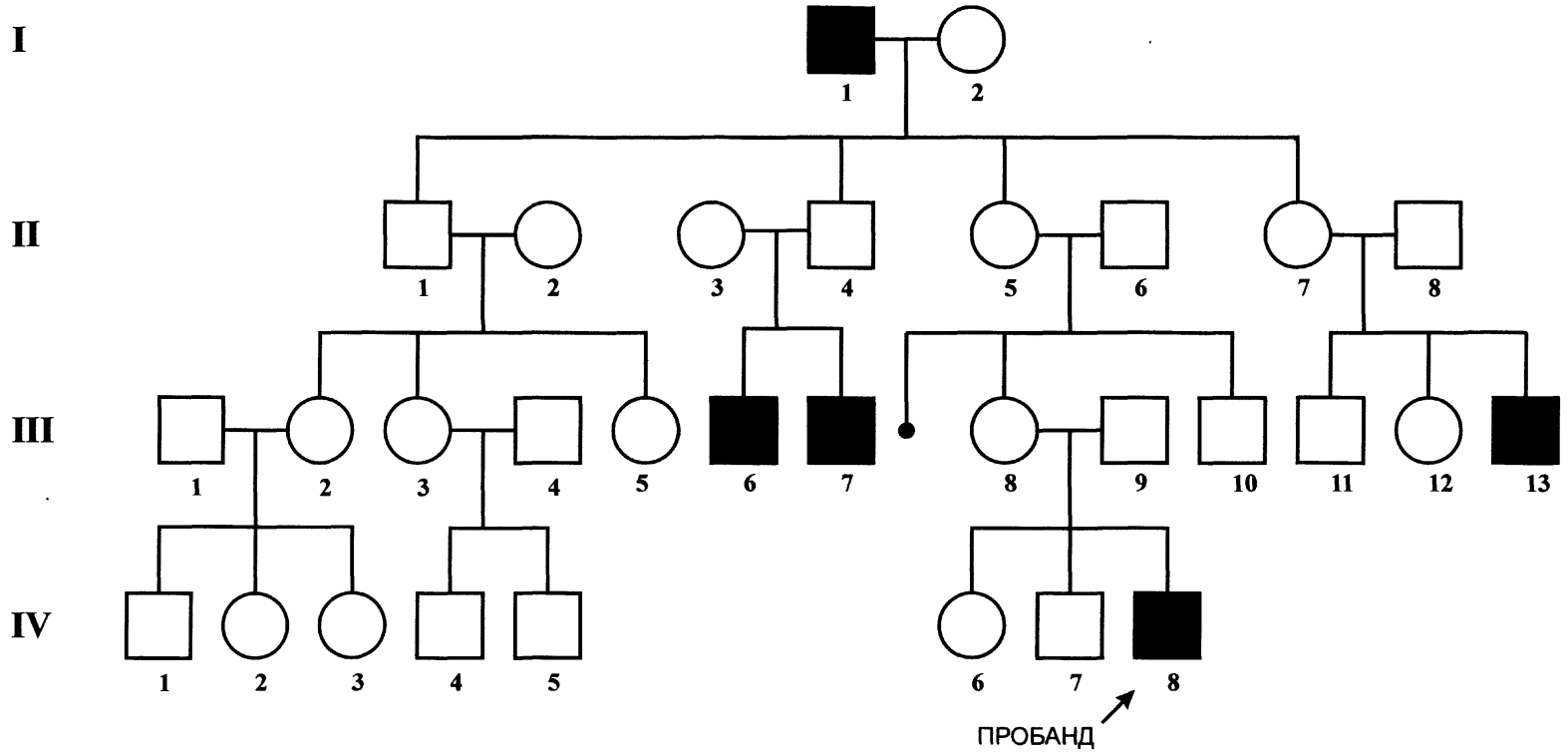


Рис. 3-11. Родословная с рецессивным Х-сцепленным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский, квадрат — пол мужской, тёмный кружок и/или квадрат — больной.

Признаки заболевания

Больные рождаются в браке фенотипически здоровых родителей.

Заболевание наблюдается почти исключительно у лиц мужского пола. Матери больных — облигатные носительницы патологического гена.

Сын никогда не наследует заболевание от отца.

У носительницы мутантного гена вероятность рождения больного ребёнка равна 25% (независимо от пола новорождённого), вероятность рождения больного мальчика равна 50%.

ГОЛАНДРИЧЕСКИЙ, ИЛИ СЦЕПЛЕННЫЙ С ХРОМОСОМОЙ Y, ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Гены, ответственные за развитие патологического признака, локализованы в хромосоме Y.

Примеры признаков: гипертрихоз ушных раковин, избыточный рост волос на средних фалангах пальцев кистей, азооспермия.

Родословная с Y-сцепленным типом наследования избыточного оволосения ушных раковин в четырёх поколениях представлена на рис. 3-12.

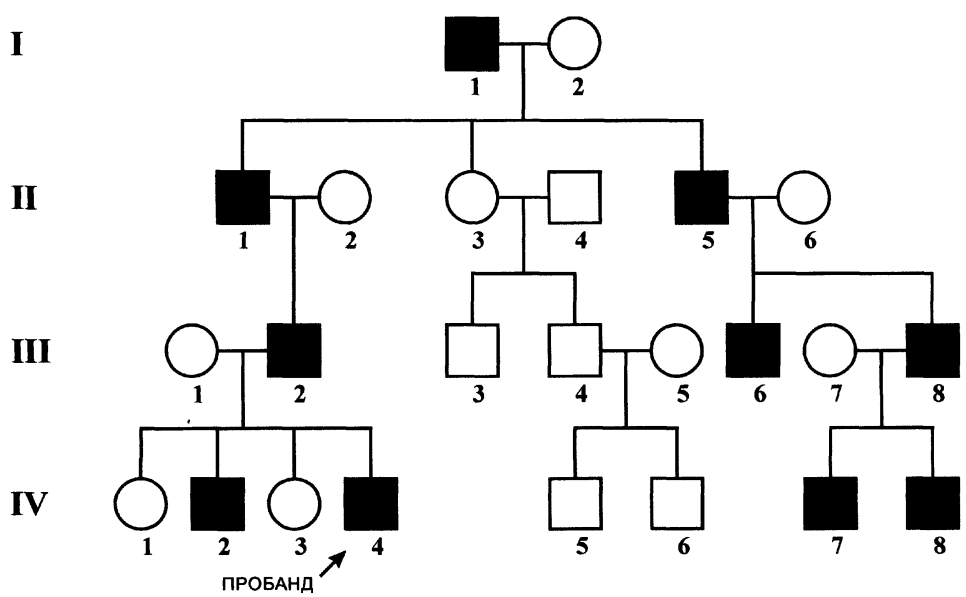


Рис. 3-12. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования. Кружок — пол женский, квадрат — пол мужской, тёмный кружок и/или квадрат — больной.

Признаки

Передача признака от отца всем сыновьям и только сыновьям. Дочери никогда не наследуют признак от отца.

«Вертикальный» характер наследования признака.

Вероятность наследования для лиц мужского пола равна 100%.

МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Геном митохондрий полностью секвенирован. Он содержит 16 569 пар оснований и кодирует две рибосомные РНК (12S и 16S), 22 транспортные РНК и 13 полипептидов — субъединиц ферментативных комплексов окислительного фосфорилирования. Другие 66 субъединиц дыхательной цепи кодируются в ядре.

Примеры заболеваний (митохондриальные болезни): атрофия зрительного нерва *Лебера*, синдромы *Лея* (митохондриальная миоэнцефалопатия), MERRF (миоклоническая эпилепсия), кардиомиопатия дилатационная семейная.

Родословная с митохондриальным типом наследования — атрофии зрительного нерва *Лебера* в четырёх поколениях — представлена на рис. 3-13.

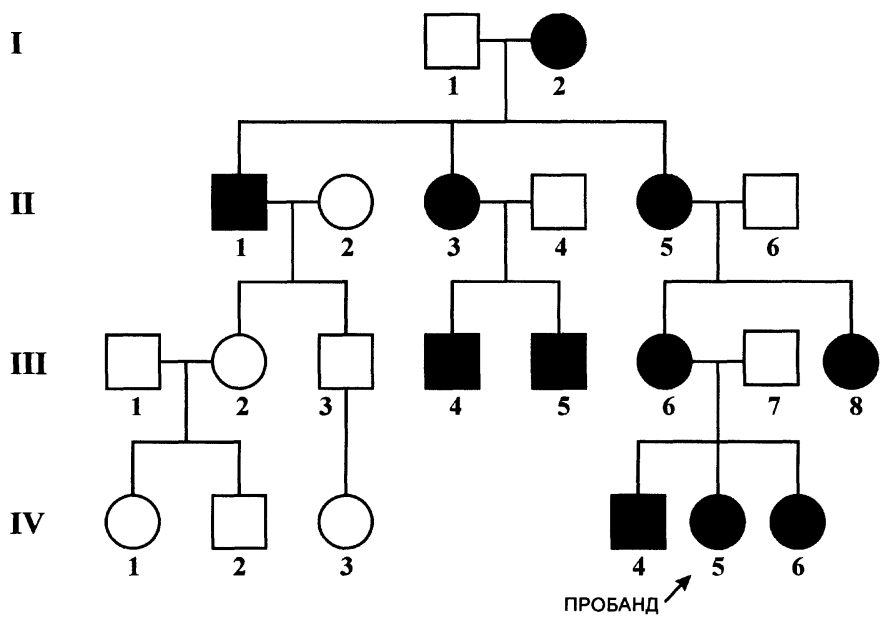


Рис. 3-13. Родословная с митохондриальным типом наследования заболевания. Кружок — пол женский, квадрат — пол мужской, тёмный кружок и/или квадрат — больной.

Признаки заболевания

Наличие патологии у всех детей больной матери.

Рождение здоровых детей у больного отца и здоровой матери.

Указанные особенности объясняются тем, что митохондрии наследуются от матери. Доля отцовского митохондриального генома в зиготе составляет ДНК от 0 до 4 митохондрий, а материнского генома — ДНК примерно 2500 митохондрий. К тому же похоже, что после оплодотворения репликация отцовской ДНК блокируется.

ПРИМЕРЫ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фенилкетонурия

Все формы фенилкетонурии — последствия недостаточности ряда ферментов. Их гены транскрибируются в гепатоцитах и наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Классическая и наиболее частая форма фенилкетонурии возникает при мутациях гена фенилаланин 4-монооксигеназы (фенилаланин 4-гидроксилаза, фенилаланиназа). Наиболее распространённый тип мутаций — однонуклеотидные замены (миссенс-, нонсенс-мутации и мутации в сайтах сплайсинга). Ведущий патогенетический момент: гиперфенилаланинемия и накопление в тканях токсических продуктов (фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная и другие кетокислоты), что ведёт к поражению ЦНС, нарушению функции печени, обмена белков, липо- и гликопротеинов, метаболизма гормонов.

Проявления: повышенная возбудимость и гипертонус мышц, гиперрефлексия и судороги, признаки аллергического дерматита, гипопигментация кожи, волос, радужки; «мышиный» запах мочи и пота, задержка психомоторного развития. У нелеченых детей формируется микроцефалия и умственная отсталость, откуда и другое название заболевания — фенилпируватная олигофрения.

Терапия: коррекция с помощью диетотерапии (исключение или снижение содержания в пище фенилаланина). Диету необходимо соблюдать с момента установления диагноза и контролировать содержание фенилаланина в крови не менее 8—10 лет.

Альбинизм кожно-глазного типа

Существует несколько форм кожно-глазного альбинизма. Тип IA кожно-глазного альбинизма характеризуется недостаточностью тирозиназы (у гомозигот активность фермента отсутствует полностью); частота примерно 1:10 000; наследование аутосомно-рецессивное.

Проявления: тотальная депигментация кожи, волос и радужки глаз, полное отсутствие каких-либо пигментных пятен, красно-розовая, не загорающая кожа, предрасположенная к малигнизации; нистагм и светобоязнь, снижение остроты зрения, не улучшающегося с возрастом, нарушение бинокулярного зрения.

Гемофилия А

(см. статью «Гемофилии» в приложении «Справочник терминов»)

Синдром Марфана

Частота синдрома *Марфана* находится в диапазоне 1:10 000—15 000, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Причина заболевания — мутация гена фибриллина (*FBN1*), идентифицировано около 70 мутаций (преимущественно миссенс-типа). Мутации различных экзонов гена *FBN1* вызывают различные изменения фенотипа, от умеренно выраженных (субклинических) до тяжёлых.

Проявления. Заболевание характеризуется генерализованным поражением соединительной ткани (поскольку фибриллин широко представлен в матриксе соединительной ткани кожи, лёгких, сосудов, почек, мышц, хрящей, сухожилий, связок): поражение скелета, высокий рост, диспропорционально длинные конечности, арахнодактилия, поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), расслаивающая аневризма аорты, пролапс митрального клапана, поражение глаз: вывих или подвывих хрусталика, дрожание радужки.

Гемоглобинопатия S

Гемоглобинопатия S (аутосомно-рецессивное наследование) распространена в странах так называемого малярийного пояса Земли. Это объясняется тем, что гетерозиготы по HbS резистентны к тропической малярии. В частности, носители HbS распространены в Закавказье и Средней Азии, в России максимальная частота гетерозиготных носителей HbS отмечена в Дагестане.

Возникновение HbS происходит при замещении одного основания в 6-м триплете (миссенс-мутация) β-цепи глобина, что приводит к замене глутаминовой кислоты на валин. Такой Hb имеет крайне плохую растворимость, внутриклеточно из HbS образуются кристаллические тактоиды. Они-то и придают эритроцитам форму серпа. Отсюда название болезни — «серповидно-клеточная анемия».

Гетерозиготные носители HbS в обычных условиях здоровы, но при пониженном pO_2 (кессонные работы, условия высокогорья и т.д.) или при гипоксемии (ВПР сердца, алкоголизм, наркоз и т.д.) развивается гемолитическая анемия.

Гомозиготы страдают тяжёлой гемолитической анемией с 4–6-месячного возраста. В результате капиллярного или венозного тромбоза серповидными эритроцитами развиваются трофические язвы (часто на голени), боли в животе, поражение сердца, глаз. Характерны поражения костно-суставной системы, гепатоспленомегалия.

Муковисцидоз

Муковисцидоз — множественное поражение экзокринных желёз, сопровождающееся накоплением и выделением ими вязких секретов. Среди новорождённых частота составляет примерно 1:1500–1:2000. Кистозный фиброз является одним из самых распространённых моногенных заболеваний в Европе. Наследуется муковисцидоз по аутосомно-рецессивному типу. Известно более 130 аллелей; наиболее частая мутация delF508, приводящая к отсутствию фенилаланина в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка. В зависимости от типа мутаций и их локализации функция гена может быть полностью или частично нарушена. При мутации нарушается регуляция переноса Cl^- через мембраны эпителиальных клеток (транспорт Cl^- тормозится, а Na^+ усиливается).

Болезнь характеризуется закрытием протоков желёз вязким секретом, который образуется в связи с повышенной резорбцией Na^+ клетками протоков экзокринных желёз. Нередко в протоках образуются кисты и развивается воспале-

ние. При хроническом течении в железах развивается избыток соединительной ткани (склероз). У новорождённых нередко выявляется непроходимость кишечника (мекониальный илеус). У детей наиболее часто развивается лёгочная или лёгочно-кишечная форма. Они проявляются повторными бронхитами, пневмониями, эмфиземой лёгких, а также нарушениями полостного и пристеночного пищеварения, вплоть до развития синдрома мальабсорбции (синдром нарушенного всасывания). При длительном течении развиваются дыхательная недостаточность, цирроз печени, портальная гипертензия, нередко приводящие к смерти.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни выявляются у новорождённых с частотой 6:1000. Начальное звено патогенеза — геномная или хромосомная мутация. Хромосомный дисбаланс приводит к остановке либо нарушению эмбрионального развития, в том числе ранних этапов органогенеза. В результате формируются множественные ВПР. Тяжесть нарушений обычно коррелирует со степенью хромосомного дисбаланса: чем больше хромосомного материала вовлечено в аберрацию, тем раньше проявляется хромосомный дисбаланс в онтогенезе, тем значительнее нарушения физического и психического развития индивида.

Хромосомные болезни классифицируют (рис. 3-14) по критериям изменения структуры и числа хромосом, а также в зависимости от типа клеток (половые или соматические).

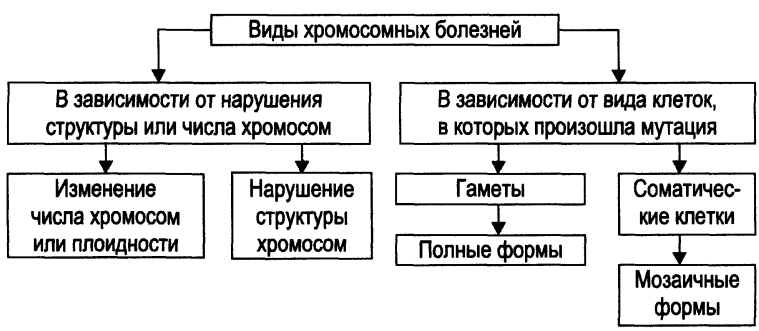


Рис. 3-14. Виды хромосомных болезней.

Большинство геномных мутаций (полиплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомии по аутосомам) летальны.

Насчитываются сотни болезней, вызванных нарушением структуры хромосом в результате делеции, дупликации, инверсии или транслокации их отдельных участков. Их клиническая картина и тяжесть определяются характером перестройки, величиной вовлеченных фрагментов и их функциональной значимостью.

Мутации в гаметах приводят к развитию так называемых полных форм хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма.

Мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию мозаицизма: часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а другая часть — аномальный. Это вызывает так называемые мозаичные формы хромосомных болезней. Варианты мозаичных организмов могут быть самыми разнообразными: не только из двух, но из трёх и более клонов клеток с разными их количественными соотношениями. Фенотипические отклонения от нормы зависят от доли клеток различных типов, т.е. от стадии развития, на которой произошла мутация.

ТРИСОМИИ

Синдром *Патау*

Трисомия 13 выявляется с частотой 1:6000. Летальность высокая: более 96% больных погибают до 1–1,5 лет. Проявления: сниженная масса тела, микроцефалия, недоразвитие мозга, аномалии лица (запавшая переносица, расщелина верхней губы и нёба), полидактилия, ВПР внутренних органов (поджелудочной железы, селезёнки, сердца).

Синдром *Эдвардса*

Трисомия 18 выявляется у 1 из 7000 новорождённых. Около 2/3 детей с синдромом *Эдвардса* умирают в первые 6 мес жизни. Проявления: сниженная масса тела, аномалии лицевого и мозгового черепа (долихоцефалия, деформация ушных раковин, гипоплазия нижней челюсти, микростомия), короткая грудина, узкие межрёберные промежутки, короткая и широкая грудная клетка, ВПР сердца и других внутренних органов, нарушения психомоторного развития.

Синдром *Дауна*

Трисомия 21 наблюдается с частотой 1:750 новорождённых и цитогенетически характеризуется простой трисомией (96% всех случаев болезни), транслокацией акроцентрических хромосом (3%), мозаицизмом (1%). Характерна малая средняя продолжительность жизни (35 лет). Проявления: аномалии лицевого и мозгового черепа (уплощённый затылок; запавшая спинка носа; косой, монголоидный разрез глаз; толстые губы; утолщённый язык с глубокими бороздами; маленькие, низко расположенные уши; высокое нёбо), гипотония мышц, аномалии развития внутренних органов (сердца, почек, кишечника), короткие пальцы; аномалии дерматоглифики (ладонная складка), умственная отсталость разной степени (от минимальной дебильности до тяжёлой идиотии).

Частичные трисомии

Частичные трисомии характеризуются присоединением части хромосомы к хромосоме другой пары и встречаются редко (1:100 000 новорождённых). При-

мер частичной трисомии: трисомия по короткому плечу хромосомы 9 (9p+) в результате дупликации части короткого плеча хромосомы 9. Продолжительность жизни при трисомии 9p+ обычно не уменьшена. Проявления: отставание в умственном развитии, задержка физического развития, аномалии лицевого и мозгового черепа (микроцефалия, короткая верхняя губа, округлый кончик носа, большие оттопыренные ушные раковины), длинные ладони, короткие пальцы, единственная ладонная складка, синдактилия на стопах.

МОНОСОМИИ

Частичные моносомии характеризуются делецией части какой-либо хромосомы и встречаются редко (примерно 1:50 000—1:100 000 родившихся детей). Пример: синдром *кошачьего крика* (5p-), развивающийся в результате делеции части короткого плеча хромосомы 5. Проявления: плач новорождённого, похожий на мяуканье кошки (причиной являются аномалии гортани в виде её сужения, отёчности слизистой оболочки и уменьшения величины надгортанника), черепно-лицевые аномалии (микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, круглое лицо у новорождённых, узкое, вытянутое — у взрослых), отставание умственного и физического развития у детей, идиотия у взрослых (у 1% IQ менее 20), нарушения структуры рёбер и позвонков.

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Нарушение расхождения половых хромосом приводит к образованию аномальных гамет: у женщин — XX и 0 (в последнем случае гамета не содержит половых хромосом); у мужчин — XY и 0. При слиянии половых клеток в подобных случаях возникают количественные нарушения половых хромосом (табл. 3-1).

Таблица 3-1. Возможные наборы половых хромосом при нормальном и аномальном течении первого мейотического деления

Гаметы	X	0	XX
X	XX Норма	X0 Леталь	XXX Полисомия X
Y	XY Норма	Y0 Леталь	XXY Синдром *Кляйнфелтера*
O	X0 Синдром *Шерешевского—Тёрнера*	00 Леталь	XX Норма?
XY	XXY Синдром *Кляйнфелтера*	XY Норма?	XXXY Синдром *Кляйнфелтера*

Синдром *Кляйнфелтера*

Частота 2—2,5 на 1000 новорождённых мальчиков. В кариотипе разнообразные цитогенетические варианты (47,XXY; 48,XXXY; 49,XXXXY и др.), но чаще встречается классический вариант 47,XXY.

Проявления: высокий рост, непропорционально длинные конечности, отложение жира по женскому типу, евнухоидное телосложение, скудное оволосение, гинекомастия, гипогенитализм, бесплодие (в результате нарушения сперматогенеза, снижения продукции тестостерона и увеличения продукции женских половых гормонов), снижение интеллекта (чем больше в кариотипе добавочных хромосом, тем более выражено).

Лечение описанной патологии мужскими половыми гормонами направлено на коррекцию вторичных половых признаков. Однако и после терапии больные остаются бесплодными.

Синдромы полисомии X

Трисомия X. Наиболее частым синдромом из группы полисомий X является синдром трисомии X (47,XXX): частота 1:1000 новорождённых девочек, кариотип 47,XXX; пол женский, фенотип женский; как правило, физическое и психическое развитие у женщин с этим синдромом не имеет отклонений от нормы.

Тетра- и пентасомии X: высокий рост, телосложение по мужскому типу, челюстно-лицевые дисплазии (эпикант, гипертелоризм, *готическое* нёбо и т.д.), нарушения менструального цикла, бесплодие, преждевременный климакс, снижение интеллекта различных степеней (отмечено у 2/3 больных), нередки психические заболевания (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия).

Синдром *Шерешевского–Тёрнера*

Частота синдрома 1:3000 новорождённых девочек; кариотип 45,X0, но встречаются и другие варианты (например, изохромосома длинного плеча X — Xqi, делеция короткого плеча — Xp-, делеция длинного плеча — Xq-). Проявления: низкий рост, короткая шея с избытком кожи или крыловидной складкой, широкая, часто деформированная грудная клетка, деформация локтевых суставов, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, бесплодие. У новорождённых почти во всех случаях находят лимфатический отёк кистей и стоп. Раннее лечение женскими половыми гормонами может оказаться эффективным.

Болезни с наследственным предрасположением

Болезни с наследственным предрасположением называют также многофакторными, так как их возникновение определяется взаимодействием наследственных факторов и разнообразных факторов внешней среды. В основе предрасположенности к болезням находится генетическое разнообразие (**генетический полиморфизм**) популяций по ферментам, структурным, транспортным белкам, антигенным системам и т.д.

Количественная оценка вклада наследственного и средового факторов при возникновении болезней с наследственным предрасположением рассчитывается

по специальным формулам. Наиболее распространён расчёт коэффициента наследуемости (Н) и роли средовых факторов (Е, от англ. *environment* — окружающая среда) по формуле, предложенной *Хольцингером*:

$$Н = \frac{К_{мз} - К_{дз}}{100 - К_{дз}} \times 100\%,$$

где

$100 - К_{дз}$;

$К_{мз}$ — % конкордантных по данному признаку (болезни) в данной выборке монозиготных близнецов (по отношению ко всей их популяции);

$К_{дз}$ — % конкордантности по данному признаку (болезни) в данной выборке дизигот по отношению ко всей популяции близнецов.

С учётом коэффициента *Хольцингера* можно рассчитать роль факторов окружающей среды в возникновении данной патологии — коэффициент Е:

$$Е = 100 - Н.$$

Частота болезней с наследственным предрасположением — более 90% всех неинфекционных форм патологий. К болезням с наследственным предрасположением относятся ИБС, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, психические заболевания, СД, ревматические болезни, язвенная болезнь желудка, ВПР и многие другие.

КЛАССИФИКАЦИЯ МНОГОФАКТОРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Болезни с наследственным предрасположением классифицируют — в зависимости от числа генов, определяющих предрасположенность, — на моногенные и полигенные.

Моногенные заболевания

Моногенные болезни с наследственным предрасположением детерминируются одним мутантным геном и возникают при действии конкретного (часто специфического) и обязательного фактора внешней среды. К таким разрешающим факторам относятся загрязнение среды (химическими соединениями, пылевыми частицами), пищевые вещества и добавки, ЛС.

Примеры:

- недостаточность α_1-антитрипсина: у гомозигот по мутантному аллелю (PiZZ) α_1-антитрипсина в условиях пылевого загрязнения стремительно развиваются хронический воспалительный процесс и эмфизема лёгких;
- непереносимость лактозы: при мутантной форме гена лактазы употребление молока приводит к развитию кишечного дискомфорта и поноса;
- у гомозигот по мутантному аллелю гена, регулирующего реакцию ацетилирования изониазида (противотуберкулёзного препарата), стандартная доза этого препарата вызывает поражение периферических нервов, которое проявляется невритами.

Полигенные болезни

Предрасположенность к развитию полигенных болезней детерминируется многими генами, точнее, состоит во взаимодействии нормальных и/или изменённых (мутировавших) генов, каждый из которых по отдельности не приводит к развитию заболевания. Индивид с такой комбинацией генов достигает «порога возникновения» болезни и заболевает. Этот порог может быть преодолён под действием определённого фактора окружающей среды.

ХАРАКТЕРИСТИКА МНОГОФАКТОРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- Наследование многофакторных болезней не соответствует менделевским закономерностям.
- Патогенез болезней с наследственным предрасположением зависит от «удельного вклада» генетических и средовых факторов. Эта зависимость различна как для разных заболеваний, так и для каждого человека. Именно полиморфизм создаёт основу для предрасположенности организма к той или иной патологии.
- Многофакторные болезни возникают в результате взаимодействия предрасположенного организма с комплексом неблагоприятных факторов внешней среды. Чем выше генетическая предрасположенность организма (т.е. чем ближе к «порогу возникновения» болезни он находится), тем менее интенсивным и длительным должно быть воздействие средового фактора для запуска патологического процесса, заболевания или состояния.
- Для многофакторных болезней характерно наличие большого числа клинических вариантов. Они образуют ряд переходных состояний: от минимальных, клинически стёртых форм до тяжёлых проявлений.
- При болезнях с наследственным предрасположением наблюдается более высокая конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными.

Врождённые пороки развития

Врождённые пороки развития (ВПР), включая аномалии развития, дисплазии и стигмы дизэмбриогенеза, а также причины их появления изучает **тератология**. Механизм формирования ВПР в ходе внутриутробного развития обозначается как **тератогенез**, а термин **«тератоген»** подразумевает фактор, вызвавший ВПР. Большинство ВПР обусловлено воздействием факторов внешней среды, генетическими дефектами или их сочетанием. В ряде случаев не удаётся установить причину ВПР (спорадические заболевания).

Число новорождённых с ВПР составляет 2–3% общего количества родившихся живыми детей. Причины ВПР многочисленны: вирусная инфекция (краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции), токсоплазмоз, сифилис, ра-

диация, ЛС, наркотические вещества, химические факторы окружающей среды, болезни матери и т.д. Восприимчивость к действию тератогенов зависит от стадии развития. Риск возникновения ВПР особенно велик в эмбриогенезе и органогенезе.

ПРИЧИНЫ ВПР

Тератогенные воздействия

Тератогенные факторы — те средовые факторы, которые нарушают развитие эмбриона и/или плода, воздействуя на эмбрион и/или плод в течение беременности. По крайней мере 10% всех ВПР обусловлено воздействием факторов внешней среды. Эффект тератогенов обусловлен влиянием на гисто- и органогенез, рост и развитие плода.

Генетические нарушения

Генетические факторы могут приводить как к единичным ВПР, так и к развитию многообразных синдромов.

Спорадические заболевания

Спорадические заболевания часто бывают следствием нарушения эмбрионального развития или патологического течения беременности (например, при окклюзии кровеносных сосудов). Некоторые врождённые аномалии могут возникать в результате спонтанной доминантной мутации (ℜ) соматических клеток, либо приводящей к летальному исходу, либо оказывающей воздействие на репродуктивную функцию и не передающейся потомству.

ФАКТОРЫ РИСКА ВПР

Факторы риска развития ВПР подразделяют на эндогенные и экзогенные (средовые).

Эндогенные факторы риска

Среди эндогенных факторов риска ВПР выделяют мутагены, эндокринные и метаболические заболевания матери, аномалии половых клеток, возраст родителей.

- Мутагены могут вызвать изменения генетического аппарата, на долю генных и хромосомных мутаций приходится более 30% всех ВПР.
  - † Генные мутации являются причиной около 20% от всех ВПР (например, расщелины губы и нёба как одно из клинических проявлений синдрома *Ван дер Вуда*).
  - † Хромосомные мутации обусловливают развитие примерно 10% ВПР (например, пороки сердца при синдроме *Дауна*).

- Эндокринные заболевания и метаболические расстройства в организме матери нарушают развитие органов плода или приводят к самопроизвольным абортам. Наиболее часто ВПР наблюдаются при СД, вирилизирующих опухолях половых желёз и коры надпочечников, фенилкетонурии.
- При аномалиях половых клеток (результат нарушения сперматo- и/или овогенеза) возникают анеуплоидии и триплоидии.
- Возраст родителей.
  - † Возраст отца. Установлена прямая зависимость между нарастанием частоты некоторых ВПР (например, расщелины губы и нёба) и аутосомно-доминантных наследственных заболеваний (например, ахондроплазии) и увеличением возраста отца.
  - † Возраст матери. ВПР дыхательной системы чаще отмечаются у юных матерей. У матерей старших возрастных групп увеличена частота рождения детей с геномными мутациями (классический пример: значительное увеличение трисомий, в том числе синдром *Дауна*).

Экзогенные факторы риска

На долю средовых факторов риска приходится около 10% всех ВПР. Природа экзогенных факторов риска может быть физической, химической, биологической и сочетанной.

- Физические воздействия: радиационные, вибрационные, шумовые, температурные, механические. Из механических факторов большое клиническое значение имеют амниотические сращения, маловодие и миомы матки.
  - † Амниотические сращения (тяжи *Симонара*) могут приводить к перетяжкам на конечностях, вызывая гипоплазию их дистальных отделов или ампутацию.
  - † Маловодие может обусловить развитие ВПР конечностей, гипоплазии нижней челюсти и др.
  - † Крупные миомы препятствуют нормальному росту и развитию эмбриона или плода.
- Химические агенты
  - † Некоторые ЛС (например, антиконвульсант **гидантоин** вызывает развитие расщелины губы и нёба, микроцефалию, гипоплазию ногтей и концевых фаланг пальцев, деформацию носа; транквилизатор **талидомид** может вызвать ВПР верхних и нижних конечностей [вплоть до амелии], расщелины губы и нёба)
  - † Химические вещества, применяемые в быту и в промышленности (например, продукты метаболизма этанола могут привести к алкогольной эмбрио- или фетопатии; бензин, бензол, фенол, соли тяжёлых металлов обладают эмбриотоксическими свойствами).

- Биологические (например, слишком хорошо известны тератогенные эффекты вирусов краснухи и цитомегаловирусной инфекции; так, вирус краснухи вызывает поражение ЦНС, ВПР органов зрения и слуха).
- Сочетанные воздействия (как результат совместного влияния генетических и средовых факторов) могут привести к развитию ВПР. При этом ни один из них отдельно не является причиной ВПР. Их доля среди всех причин ВПР составляет примерно 50%.

ТИПЫ ВПР

В зависимости от срока беременности при воздействии повреждающих факторов выделяют гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии (рис. 3-15).

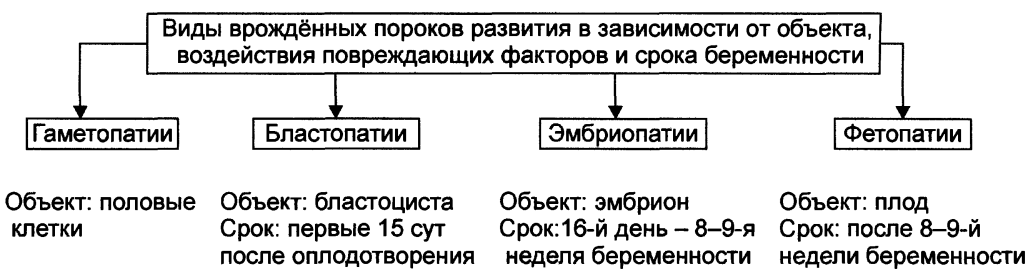


Рис. 3-15. Виды врождённых пороков.

Гаметопатии — результат воздействия на половые клетки (например, все ВПР, в основе которых находятся мутации в половых клетках).

Бластопатии — следствие поражения бластоцисты — зародыша первых 15 сут после оплодотворения (до завершения формирования зародышевых листков). Результатом бластопатий являются, например, двойниковые пороки (сросшиеся близнецы), циклопия (наличие одного или двух слившихся глазных яблок в единственной орбите по срединной линии лица).

Эмбриопатии — результат воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-го дня до 8—9-й недели беременности. К этой группе относятся талидомидные, диабетические, алкогольные и некоторые медикаментозные эмбриопатии, а также ВПР, развившиеся под влиянием вируса краснухи.

Фетопатии — следствие повреждения плода от 9-й недели до момента рождения. К фетопатиям относятся, например, крипторхизм, открытый *боталлов* проток или пренатальная гипоплазия какого-либо органа или плода в целом.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Механизмы развития ВПР могут быть охарактеризованы в рамках искажения межмолекулярных и межклеточных взаимодействий и нарушений морфогенетических процессов.

Расстройства межмолекулярных и межклеточных взаимодействий приводят к нарушениям синтеза биологически активных веществ (БАВ, т.е. гормонов, цитокинов и др.), структуры белков (например, ферментов или компонентов мембран, энергетического обеспечения реакций метаболизма и жизненно важных процессов, искажающих дифференцировку и функции клеток, тканей и органов.

Нарушения морфогенетических процессов (пролиферация, миграция, дифференцировка и гибель клеток) приводят к аплазии (отсутствие органа при наличии его сосудистой ножки) или гипоплазии (недоразвитию) органа или его части, задержке слияния эмбриональных структур (например, расщелины нёба, губы; спинномозговые и черепно-мозговые грыжи), персистированию эмбриональных структур, к атрезии и гетеротопии (наличие клеток и/или тканей в другом органе или в тех зонах органа, где их в норме не должно быть [например, участки ткани поджелудочной железы в дивертикуле *Меккеля*]) и т.д. и т.п. (см., например, подраздел «Категории ВПР»).

КАТЕГОРИИ ВПР

Наиболее частые категории ВПР представлены на рис. 3-16.

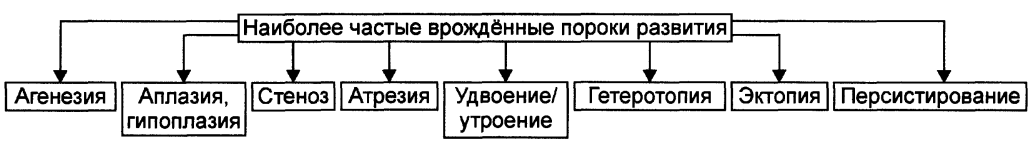


Рис. 3-16. Наиболее частые категории врождённых пороков развития.

Агенезия — полное отсутствие органа (например, тимуса, почки, глаз).

Аплазия и гипоплазия — отсутствие или значительное уменьшение органа при наличии его сосудистой ножки и нервов (например, одной почки, селезёнки, лёгкого, конечности, кишечника).

Атрезия — полное отсутствие канала или естественного отверстия (например, атрезия наружного слухового прохода, пищевода, ануса).

Гетеротопия — перемещение клеток, тканей или части органа в другую ткань или орган (например, клеток поджелудочной железы в дивертикул *Меккеля*, хромаффинных клеток в ткань лёгких).

Персистирование — сохранение эмбриональных структур, исчезающих в норме к определённому этапу развития (например, открытый артериальный проток у годовалого ребёнка, крипторхизм).

Стеноз — сужение просвета отверстия или канала (например, клапанного отверстия сердца, привратника желудка, фрагмента кишечника).

Удвоение (утроение) — увеличение числа органов или его части (например, удвоение матки, мочеточников).

Эктопия — необычное расположение органа (например, почки в малом тазу, сердца — вне грудной клетки).

Методы диагностики

Методы диагностики наследственных форм патологии и методы изучения их патогенеза перечислены на рис. 3-17.

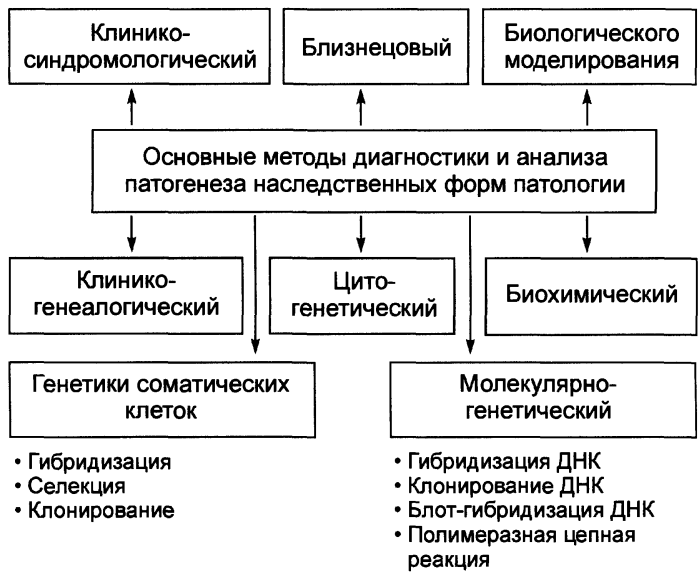


Рис. 3-17. Методы диагностики и анализа наследственных форм патологии.

Ниже коротко перечислены цели и возможности клинико-синдромологического и клинико-генеалогического методов (в том числе составление родословной и изучение близнецов), а также методов цитогенетической, биохимической и молекулярной диагностики.

КЛИНИКО-СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Клинико-синдромологический метод позволяет выявлять морфологические, биохимические и функциональные признаки наследственных форм патологии (например, дефицит плазменного фактора VIII при подозрении на гемофилию А; кариотип 45,X0 при подозрении на синдром *Шерешевского—Тёрнера*; поражения скелета, ССС и глаз при подозрении на синдром *Марфана*).

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Клинико-генеалогический метод выявляет патологические признаки и прослеживает особенности их передачи в поколениях при составлении родословной.

Цель — установление закономерностей наследования признака:

- определение типа наследования (доминантного, рецессивного, ауто- или гоносомного);

- выявление носителей гена, определяющего развитие исследуемого признака (болезни);
- оценка пенетрантности (частоты проявления) гена — «носителя» патогенного признака;
- определение генетического риска (вероятности рождения больного ребёнка).

Составление родословной

Составление родословной начинают со сбора сведений о семье консультирующегося или пробанда. **Консультирующимся** называется лицо, обратившееся к врачу, или первое попавшееся в поле зрения исследователя лицо. **Пробанд** — больной или носитель изучаемого признака. Во многих случаях консультирующийся и пробанд являются одним и тем же лицом. Дети одной родительской пары называются **сибсами** (братья и сёстры). **Семьёй** в узком смысле называют родительскую пару и их детей, но иногда и более широкий круг кровных родственников, хотя в последнем случае лучше применять термин **род**. Примеры родословных при разных типах наследования представлены на рис. 3-8—3-12.

Близнецовый метод

Близнецовый метод базируется на сравнительном анализе частоты определённого признака в разных группах близнецов, а также в сопоставлении с партнёрами монозиготных пар между собой и общей популяцией. Идентичность близнецов по анализируемому признаку обозначают как **конкордантность**, а отличие — как **дискордантность**. Роль наследственности и факторов среды в возникновении патологии у близнецов оценивают по специальным формулам.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Цитогенетическая диагностика основана на микроскопическом изучении хромосом с целью выявления структурных нарушений в хромосомном наборе (**кариотипирование**). В качестве материала используют тканевые культуры с большим числом делящихся клеток, чаще лимфоциты периферической крови. Хромосомы на стадии метафазы изучают при помощи специальныхх методов окрашивания и составляют идиограммы (систематизированные кариотипы с расположением хромосом от наибольшей к наименьшей), что позволяет выявлять геномные и хромосомные мутации.

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Биохимическая диагностика базируется на изучении биохимических показателей, отражающих сущность болезни (например, активность ферментов, наличие патологических метаболитов, концентрация компонентов ферментативной реакции).

Объекты исследования:

- метаболиты в биологических жидкостях и клетках (например, фенилаланин при фенилпировиноградной олигофрении; кетоновые тела (КТ) при сахарном диабете).
- аномальные белки (например, Hb при гемоглобинопатиях).
- дефектные ферменты (например, холинэстераза, глутатионпероксидаза, каталаза).

Этапы исследования:

- первый — использование скрининговых программ диагностики (например, тонкослойной хроматографии, электрофореза, микробиологических методов);
- второй — применение подтверждающих методов (например, флюорометрических, спектрофотометрических, количественного определения метаболитов, тестирования активности фермента).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

При помощи методов ДНК-диагностики устанавливают последовательность расположения отдельных нуклеотидов, выделяют гены и их фрагменты, устанавливают их наличие в изучаемых клетках. К числу наиболее эффективных методов относятся гибридизация ДНК (блоттинг, *in situ* и т.д.), клонирование ДНК, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Гибридизация ДНК

Для определения порядка расположения нуклеотидов в исследуемом генетическом материале изучаемую ДНК помещают в специальную среду, где происходит контакт ДНК с нитями другой нуклеиновой кислоты. В случае комплементарности каких-либо двух нитей происходит их «сшивка». При специальных исследованиях используют генетические «зонды» — фрагменты меченной радиоактивным изотопом однонитевой ДНК с известной последовательностью нуклеотидов.

Блот-гибридизация

Для выявления интересующих (в том числе мутантных) генов ДНК подвергают рестрикции. Полученные фрагменты ДНК подразделяют по молекулярной массе, денатурируют и переносят на носитель (нейлоновую или иную мембрану). Фиксированную на носителе в виде пятна ДНК гибридизируют с меченным радиоактивным изотопом ДНК- или РНК-зондом. В результате определяют положение аномального фрагмента ДНК.

Клонирование ДНК

С помощью специализированных ферментов (ДНК-рестриктаз) подразделяют нить ДНК на отдельные группы генов или на единичные гены. Для изучения признаков (в том числе патологических), кодируемых данными генами, осо-

бенностей транскрипции и трансляции создают нужное количество копий данного гена.

Полимеразная цепная реакция

ПЦР (специфическая амплификация ДНК) применяют для изучения регионов предполагаемых мутаций и других особенностей структуры ДНК. Для исследования можно использовать любой биологический материал, содержащий ДНК (например, кусочек ткани, каплю или пятно крови, смыв полости рта, луковицу корня волос). На первом этапе исследуемую ДНК подвергают отжигу: расщепляют на две нити при нагревании до 95—98 °С. Затем одну из нитей гибридизируют и стимулируют синтез последовательности, комплементарной исследуемой ДНК (с помощью термофильной ДНК-полимеразы). В первом цикле ПЦР гибридизацию выполняют с исследуемым фрагментом ДНК, а в последующих — с вновь синтезированными. При каждом цикле реакции число синтезированных копий участка ДНК увеличивается двукратно. Циклы повторяют до накопления нужного количества ДНК. Эту методику разработал и предложил Кэри Муллис.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Биологическое моделирование проводят для анализа возможных генетических дефектов человека с использованием в качестве объекта исследования животных (здоровых или мутантных), а также для изучения возможных мутагенных и тератогенных эффектов ЛС и других агентов, для разработки методов генной инженерии.

Принципы лечения

При лечении наследственных болезней (при соблюдении индивидуального характера помощи) применяют три основных подхода: этиотропный, патогенетический и симптоматический.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

Этиотропный подход направлен на устранение причины заболевания. С этой целью разрабатываются, апробируются и частично могут быть применены методы коррекции генетических дефектов, называемые генной терапией. Генная терапия бурно развивается в последние годы, что является непосредственным следствием успешно выполняемой международной программы «Геном Человека». В общем виде целью генной терапии является внесение в клеточный геном поражённых органов нормально экспрессируемого «здорового» гена, выполняющего функцию мутантного («больного») гена.

Непременным условием генной терапии конкретной наследственной патологии является наличие клонированного (и нормального!) гена, ответственного за развитие заболевания (моногенного, как правило). Конечная задача — внедрение нормального гена в геном клеток поражённого органа. Эта конструк-

тивно и технически непростая и пока ещё дорогостоящая процедура выполняется преимущественно при помощи трансфекции — введения в геном клетки вектора, содержащего нужный и здоровый ген человека. В качестве векторов обычно применяют модифицированные (дефектные по репликации) вирусы (ретро-, адено- и др.). Процедуру трансфекции обычно выполняют *ex vivo*: при культивировании клеток больного человека; при успешном внедрении вектора с нужным геном в геном культивируемых клеток последние вводят тем или иным способом в нужный орган пациента.

В качестве клеток-мишеней для генной терапии применяют только соматические (но не половые) клетки — носители патогенных генов. В настоящее время апробированы и утверждены сотни генотерапевтических протоколов для лечения моногенных и многофакторных заболеваний (например, тяжёлого комбинированного иммунодефицита, семейной гиперхолестеринемии, муковисцидоза, некоторых мышечных дистрофий, различных онкологических и инфекционных заболеваний).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Цель патогенетической терапии — разрыв звеньев патогенеза. Для достижения этой цели применяют несколько методов.

- Заместительная терапия — введение в организм дефицитного вещества (не синтезирующегося в связи с аномалией гена, который контролирует продукцию данного вещества; например, инсулина при СД, соответствующих ферментов при гликогенозах и агликогенозах, антигемофильного глобулина человека при гемофилии).
- Коррекция метаболизма путём:
  - † ограничения попадания в организм веществ, метаболически не усваивающихся (например, фенилаланина или лактозы);
  - † выведения из организма метаболитов, накапливающихся в нём в избытке (например, фенилпировиноградной кислоты или холестерина);
  - † регуляции активности ферментов (например, подавление активности креатинфосфокиназы [КФК] при отдельных видах миодистрофий, активация липопротеинлипазы [ЛПЛаза] крови при гиперхолестеринемии).
- Хирургическая коррекция дефектов (например, создание шунта между нижней полой и воротной венами у пациентов с «гепатотропными» гликогенозами).

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Симптоматическая терапия направлена на устранение симптомов, усугубляющих состояние пациента (например, применение веществ, снижающих вязкость секретов экзокринных желёз при муковисцидозе; хирургическое удаление дополнительных пальцев и/или перемычек кожи между ними при поли- и синдактилии; выполнение пластических операций при дефектах лица, пороках сердца и крупных сосудов).

Профилактика

Цель профилактического направления медицинской генетики — **предотвратить или снизить риск возникновения заболеваний**:

- вновь появившихся вследствие мутации в половых клетках родителей;
- унаследованных от предыдущих поколений;
- возникающих в связи с наследственной предрасположенностью под влиянием факторов среды.

Эта цель может быть достигнута на четырёх этапах индивидуального развития:

- прегаметическом (охрана здоровья человека в репродуктивном возрасте, охрана окружающей среды);
- презиготном (например, искусственная инсеминация, медико-генетическое консультирование);
- пренатальном (все виды дородовой диагностики);
- постнатальном (раннее выявление, «профилактическое лечение» — до развития симптомов заболевания; охранительный режим).

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование является основным видом профилактики врождённой и наследственной патологии. Задача консультирования: сформулировать прогноз для потомства, течения заболевания, качества жизни и здоровья.

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика осуществляется в I и II триместрах беременности (в периоды, когда возможно прерывание беременности при обнаружении патологии плода).

Методы диагностики

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет установить наличие беременности, количество плодов, выявлять грубые аномалии плода.
- Биохимическое исследование сыворотки крови матери: определение концентрации α-фетопротеина, хорионического гонадотропина, несвязанного эстриола и других веществ с целью диагностики ВПР и скрининга хромосомной патологии.
- Фетоскопия обеспечивает прямое наблюдение плода с помощью специальной оптической системы, позволяет диагностировать заболевания кожи,

нарушения развития половых органов, дефекты лица, конечностей и пальцев, производить биопсию тканей плода.

- Цитогенетические, биохимические и молекулярно-генетические методы применяют на материале, полученном при следующих вмешательствах:
  - † Амниоцентез позволяет получить амниотическую жидкость путём пункции амниона, проводят на 15–17-й неделе беременности.
  - † Кордоцентез обеспечивает возможность взятия крови плода путём пункции пуповины, проводят на 15–17-й неделе беременности.
  - † Хорионбиопсия — взятие для исследования ворсин хориона, клетки которого генетически идентичны клеткам развивающегося организма, проводят на 6–11-й неделе беременности.

Преклиническая диагностика

Преклиническая диагностика — скрининг с целью ранней диагностика наследственных болезней обмена веществ у новорождённых. Применяют относительно простые, но надёжные методы.

Скринингу подлежат наследственные заболевания обмена:

- приводящие к гибели или инвалидизации (без раннего выявления и своевременного лечения);
- встречающиеся с частотой не реже чем 1:20 000–1:50 000 новорождённых;
- имеющие адекватные и экономичные методы предварительного выявления;
- подвергающиеся эффективному лечению, реабилитации и адаптации.

Диспансеризация

Диспансеризация семей с наследственной патологией проводится с целью предупреждения рождения больного ребёнка или зачатия аномального плода (первичная профилактика).

Контроль мутагенной опасности

Контроль мутагенной опасности факторов окружающей среды реализуется путём предотвращения образования, снижения содержания, длительности и/или силы действия на организм химических, физических и биологических мутагенных агентов. Достигается комплексом организационных и гигиенических мер на производстве, в учреждениях и быту (например, возведением очистных сооружений; применением спецодежды, очисткой воздуха, воды и продуктов питания; использованием средств противорадиационной защиты).

ГЛАВА 4

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

На протяжении XX века патология развивалась преимущественно как клеточная (её основы заложил фон Вирхов). В XXI веке наступает эпоха молекулярной патологии (что видно на примере раздела «Апоптоз» данной главы).

Клетка — один из гистологических элементов организма. Для своего роста, дифференцировки (специализации), функционирования, приспособления и выживания она поддерживает собственный гомеостаз, осуществляет обмен веществ и энергии, реализует генетическую информацию, передает её потомству, синтезирует компоненты межклеточного вещества и прямо или опосредованно (через другие гистологические элементы) участвует в выполнении всех функций организма.

Любая клетка
либо функционирует в диапазоне нормы (гомеостаз),
либо приспосабливается к жизнедеятельности
в экстремальных условиях (адаптация),
либо гибнет при превышении её адаптивных
возможностей (некроз) или воздействии
соответствующего сигнала (апоптоз).

Гомеостаз

Гомеостаз — *метаболическое и информационное равновесие клеток* друг с другом, межклеточным матриксом, жидкостями организма и гуморальными факторами. Жизнь клетки в условиях гомеостатического баланса (**границы нормы**) — *постоянное приспособление к различным воздействиям*. Сигналы, модифицирующие гомеостаз клетки, действуют либо извне (например, информационные факторы [гормоны, цитокины, хемокины], которые взаимодействуют с клеточными рецепторами), либо изнутри клетки (например, экспрессия генов, ведущая к

синтезу полипептидов, в том числе ферментов, регулирующих внутриклеточные реакции).

Термины «гомеостаз», «гомеостатическое равновесие» обычно применяют по отношению к неповреждённой клетке и здоровому организму. Наиболее критичны для клеточного гомеостаза внутриклеточная концентрация ионов Na^+ — [Na^+] (существенно меньше, чем вне клетки), K^+ (больше, чем в межклеточном пространстве), Ca^{2+} (практически нет в цитоплазме, откуда Ca^{2+} постоянно откачивается в так называемые *депо кальция*), водорода (pH около 7,2), внеклеточная концентрация ионов Na^+ (существенно больше, чем в клетке) и K^+ (меньше, чем в клетке), pO_2.

Адаптация

Адаптация — *перестройка жизнедеятельности и структур клетки* в ответ на изменения условий существования. Эти изменения могут быть как непатогенными, так и патогенными. Адаптивные (приспособительные) реакции клеток развиваются вследствие однократного воздействия повреждающего фактора, либо влияния постоянно и/или длительно изменённых параметров физико-химического окружения клеток (**альтерация**), либо в результате воздействия информационных сигналов на клетку (или отсутствия таких сигналов). Несмотря на существование множества разных типов клеток, адаптивные реакции в них чаще развиваются в виде стереотипных, стандартных изменений (например, набухания клеток и клеточных структур, их гипо- или гиперфункции, атрофии, гипертрофии, гиперплазии, метаплазии).

Гибель клетки

Гибель клетки — *необратимый процесс*. Он развивается вследствие её значительного повреждения (некроз) или активации специализированной программы смерти (апоптоз).

Некроз — *гибель клетки в результате воздействия на неё повреждающего фактора*. Этот фактор приводит к изменениям клетки, исключающим её дальнейшее существование. Понятие «некроз» рассматривается как синоним термина «гибель клетки от повреждения». Одним из основных механизмов гибели клетки является **лизис**. Этот термин обычно применяют в случаях гибели клетки вследствие первичного и массированного повреждения её плазматической мембраны, что приводит к смертельному для клетки, практически мгновенному нарушению её ионного состава (например, лизис инфицированной вирусом клетки; эритроцитов в гипотонической среде; раковой клетки, атакованной цитотоксическими Т-лимфоцитами).

Апоптоз — *гибель клетки вследствие реализации программы, приводящей к поэтапному прекращению её жизнедеятельности* (программа смерти клетки предсуществует; её запускает сигнал, чаще внеклеточный, например взаимодействие клеточного рецептора CD95 с его лигандом CD95L). В отличие от некроза, апоптоз — не обязательно патологический процесс. Существует много физиологических процессов (наблюдающихся в основном в ходе морфогенеза или поддержания нормального состава обновляющихся кле-

точных популяций), когда клетки, завершившие свой жизненный цикл, удаляются путём апоптоза.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ —
- такие изменения её структуры, метаболизма,
- физико-химических свойств и функции,
- которые ведут к нарушению жизнедеятельности.

Учение о повреждении клетки имеет особое значение. Это определяется, по меньшей мере, тремя обстоятельствами:

- Данное учение тесно связано с разработкой вопросов возникновения, развития и прогнозирования исходов болезней, поскольку любая из болезней сопровождается повреждением клетки.
- Интенсивное внедрение в клиническую практику различных способов восстановления жизнедеятельности повреждённых органов и тканей ставит задачи по исследованию механизмов устранения или уменьшения степени их альтерации, а также по разработке методов активации адаптивных реакций в клетках с целью оптимизации процесса выздоровления.
- Понимание многих открытий молекулярной патологии становится возможным при условии определения их места и значения с позиций патологии клетки, а также межклеточных взаимодействий.

В учении о повреждении клетки выделяют три раздела:

- патология клетки в целом;
- патология отдельных субклеточных структур и компонентов;
- патология межклеточного взаимодействия и кооперации.

ПРИЧИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Повреждение клетки — результат воздействия на неё множества патогенных агентов. Причины повреждения клетки классифицируют по природе патогенных факторов, их происхождению и эффектам.

Природа повреждающего фактора может быть физической, химической и биологической (рис. 4-1).

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Наиболее частыми причинами повреждения клетки физической природы являются механические, температурные, осмотические, свободнорадикальные (избыток свободных радикалов и продуктов активации липопероксидных процессов повреждает мембраны и денатурирует белки). Патогенное действие на клетку могут оказывать также ионизирующая радиация, электромагнитные факторы и другие агенты физического характера.

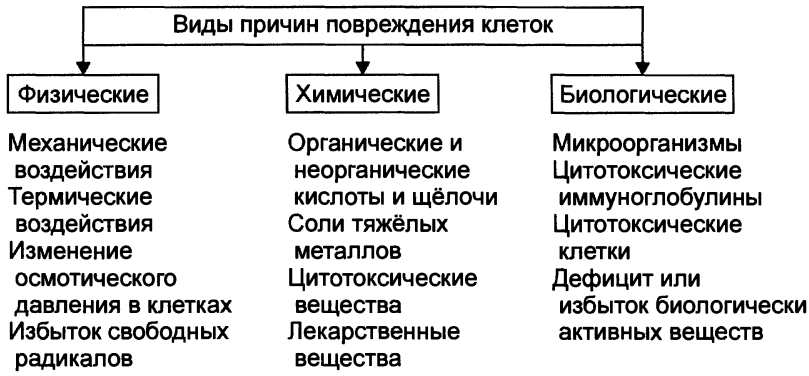


Рис. 4-1. Причины повреждения клеток.

Механические воздействия

К механически повреждающим факторам относятся удары, растяжения (например, при перерастяжении мышечной ткани или органов), сдавление (в частности, опухолью, гематомой, рубцом, экссудатом), гравитационные перегрузки и др.

Колебания температуры

Повышение температуры среды, окружающей клетку, до 40—50 °С и выше может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции ЛП, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям.

Значительное снижение температуры существенно замедляет или прекращает внутриклеточные метаболические процессы и может привести к кристаллизации внутриклеточной жидкости и разрывам мембран, что означает гибель клетки.

Изменения осмотического давления

Гиперосмия может развиться вследствие накопления в клетке продуктов неполного окисления органических субстратов или избытка ионов. Последнее, как правило, сопровождается поступлением в клетку воды по градиенту осмотического давления, набуханием клетки и растяжением (вплоть до разрыва) плазмолеммы и мембран органелл.

Снижение внутриклеточного осмотического давления или повышение его во внеклеточной среде приводит к потере клеточной жидкости, сморщиванию (пикнозу) и нередко — к гибели клетки.

ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

К ним относятся органические и неорганические кислоты и щёлочи, соли тяжёлых металлов, цитотоксические соединения и ЛС. Повреждение клетки мо-

жет возникать как при избытке, так и при дефиците одного и того же агента. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активирует процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток; с другой стороны, снижение содержания кислорода приводит к нарушениям окислительных процессов, понижению образования АТФ и как следствие — к расстройствам функций клетки.

Цитотоксические соединения

Классические примеры цитотоксических соединений — ингибиторы ферментов. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы; этанол и его метаболиты ингибируют многие ферменты клетки; вещества, содержащие соли мышьяка, угнетают пируватоксидазу.

Лекарственные средства

Неправильное применение ЛС (чаще в виде передозировки) может привести к повреждению клеток.

Строфантин подавляет активность мембранной Na^+,K^+-АТФазы кардиомиоцитов, но его передозировка ведёт к дисбалансу внутриклеточного содержания ионов и воды.

Инсулин обеспечивает утилизацию клеткой глюкозы, но его передозировка может вызвать истощение запасов гликогена и ухудшить энергетическое обеспечение клетки.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

К ним относят главным образом инфекционные агенты и цитотоксические факторы системы ИБН.

Инфекционные агенты

Инфекционные агенты (вирусы, риккетсии, микробы, гельминты, грибы, прионы) как сами по себе, так и в виде продуктов их жизнедеятельности или деградации вызывают расстройства функций клетки, нарушают течение в ней метаболических реакций, проницаемость или даже целостность мембран, подавляют активность клеточных ферментов.

Цитотоксические факторы

К цитотоксическим факторам системы ИБН относятся эндо- и экзотоксины, аутоагрессивные Т-лимфоциты, в ряде случаев — АТ (например, при явлениях молекулярной мимикрии).

Эндо- и экзотоксины, а также структурные компоненты бактерий, вирусов и паразитов могут изменять антигенный состав клетки. Это приводит к появлению АТ или иммунных Т-лимфоцитов, повреждающих клетки организма. В результате этого могут развиться иммунопатологические процессы.

Аутоагрессивные АТ и Т-лимфоциты действуют на неизменённые клетки организма. Они образуются вследствие мутаций в геноме лимфоцитов. Такой механизм повреждения клеток наблюдается, например, при болезнях иммунной аутоагрессии.

ГЕНЕЗ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Причины повреждения клеток классифицируют в зависимости от их происхождения на экзогенные или эндогенные, инфекционные или неинфекционные.

Экзогенные факторы

Экзогенными факторами повреждения являются физические воздействия (механические травмы, электрический ток, тепло, холод), химические агенты (кислоты, щёлочи, этанол, сильные окислители) и биологические факторы (вирусы, риккетсии, бактерии, гельминты и др.).

Эндогенные факторы

К эндогенным факторам повреждения относятся агенты физической природы (например, избыток в клетке или во внеклеточной среде свободных радикалов, значительные колебания осмотического давления), химические факторы (например, накопление или дефицит ионов [H^+, K^+, Ca^{2+} и др.], кислорода, углекислого газа, перекисных соединений органических и неорганических веществ, метаболитов и др.), факторы биологической природы (например, дефицит или избыток гормонов, ферментов, Пг и др.; агенты, высвобождающиеся из повреждённых или погибших клеток: ионы, лизосомальные ферменты, метаболиты, а также цитотоксические факторы системы ИБН).

Инфекционно-паразитарные факторы

Примерами инфекционно-паразитарных факторов могут быть эндо- и экзотоксины микроорганизмов, много- и одноклеточные паразиты.

Факторы неинфекционного генеза

К факторам неинфекционного генеза относятся агенты физической, химической или биологической (но неинфекционной) природы.

ЭФФЕКТЫ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Действие повреждающих факторов на клетки осуществляется прямо (первичные факторы повреждения) или опосредованно. В последнем случае речь идет о формировании цепи вторичных реакций, реализующих повреждающее влияние так называемых первичных патогенных факторов.

Примеры:

- изменения нервных или эндокринных воздействий на клетки и как следствие — эффектов нейромедиаторов и гормонов (например, при стрессе, шоке);
- нарушения системного кровообращения (при сердечной недостаточности);
- отклонения физико-химических параметров (например, при состояниях, сопровождающихся ацидозом, алкалозом, образованием свободных радикалов, продуктов СПОЛ, дисбалансом ионов и воды).
- развитие иммунных и аллергических реакций;
- образование избытка или недостаток БАВ (например, факторов системы комплемента, гистамина, кининов, Пг, циклических нуклеотидов).

Медиаторы повреждения

Многие из вышеперечисленных агентов или воздействий, участвующих в развитии различных форм патологии клетки, получили название посредников — медиаторов повреждения. Примерами могут служить медиаторы воспаления, аллергии, канцерогенеза, лихорадки.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Патогенные агенты приводят к нарушению функций клеток. В табл. 4-1 приводятся наиболее важные механизмы клеточной альтерации.

Таблица 4-1. Основные механизмы повреждения клетки

Расстройства энергетического обеспечения клетки
Снижение интенсивности и/или эффективности ресинтеза АТФ
Нарушение транспорта энергии АТФ
Нарушение использования энергии АТФ
Повреждение мембран и ферментов клетки
Чрезмерная интенсификация свободнорадикальных реакций и СПОЛ
Значительная активация гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных)
Внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран и их детергентное действие
Торможение ресинтеза повреждённых компонентов мембран и/или синтеза их *de novo*
Нарушение конформации макромолекул белка, ЛП, фосфолипидов
Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и/или их органелл

Таблица 4-1. *Окончание*

Дисбаланс ионов и воды в клетке
Изменение соотношения отдельных ионов в цитозоле
Нарушение трансмембранного соотношения ионов
Гипергидратация клеток
Гипогидратация клеток
Нарушения электрогенеза
Нарушения в геноме и/или механизмов экспрессии генов
Мутации
Дерепрессия патогенных генов
Репрессия жизненно важных генов
Трансфекция (внедрение в геном чужеродной ДНК)
Дефекты транскрипции, процессинга, трансляции, посттрансляционной модификации
Дефекты репликации и репарации
Нарушение митоза и мейоза
Расстройства регуляции функций клеток
Рецепции регулирующих факторов
Образования вторых посредников
Регуляции метаболических процессов в клетке

РАССТРОЙСТВА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ КЛЕТКИ

Энергетическое обеспечение клеток осуществляется за счёт АТФ, образующейся преимущественно в митохондриях. Из множества выполняемых митохондриями функций наиболее важны окисление в цикле *Кребса*, транспорт электронов, хемиосмотическое сопряжение, фосфорилирование АДФ, сопряжение окисления и фосфорилирования.

Окисление в цикле *Кребса*

В отличие от анаэробного гликолиза, в ходе которого из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы пирувата, цикл *Кребса* требует участия кислорода. Гликолиз протекает в цитозоле, и образующийся пируват поступает с помощью его переносчика в митохондрии в обмен на OH^-. Матрикс митохондрий содержит ферменты, окисляющие пируват и жирные кислоты до ацетил-КоА, и ферменты, окисляющие ацетил-КоА до CO_2. Конечные продукты цикла трикарбоновых кислот (CO_2, выходящий из клетки, и НАДН) — источник электронов, переносимых дыхательной цепью.

Транспорт электронов

Электроны перемещаются по дыхательной цепи, локализованной во внутренней мембране митохондрий и содержащей четыре крупных ферментных комплекса (преимущественно цитохромы) цепочки транспорта электронов.

Хемиосмотическое сопряжение

Сопряжение переноса электронов и синтеза АТФ обеспечивает протонный градиент. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для анионов и катионов. Но при прохождении электронов по дыхательной цепи ионы H^+ откачиваются из матрикса в межмембранное пространство. Энергия электрохимического протонного градиента используется для синтеза АТФ и транспорта метаболитов и неорганических ионов в матрикс.

Фосфорилирование АДФ

Кристы митохондрий содержат АТФ-синтетазу, сопрягающую окисление в цикле *Кребса* и фосфорилирование АДФ до АТФ. АТФ синтезируется при обратном токе протонов в матрикс через канал в АТФ-синтезирующем комплексе.

Сопряжение окисления и фосфорилирования

В результате сопряжения этих процессов энергия, освобождаемая при окислении субстратов, хранится в макроэргических связях АТФ. Освобождение энергии, запасённой в АТФ, в дальнейшем обеспечивает выполнение многочисленных функций клеток (например, мышечное сокращение, подвижность жгутика сперматозоида, выкачивание H^+ из париетальных клеток в железах желудка для поддержания кислой среды). Эффективность окислительного фосфорилирования в митохондриях выше эффективности гликолиза в цитозоле. Из одной молекулы глюкозы в первом случае образуется 38 молекул АТФ, а во втором — только 2.

Энергоснабжение клетки может расстраиваться на этапах ресинтеза, транспорта и утилизации энергии АТФ (рис. 4-2).

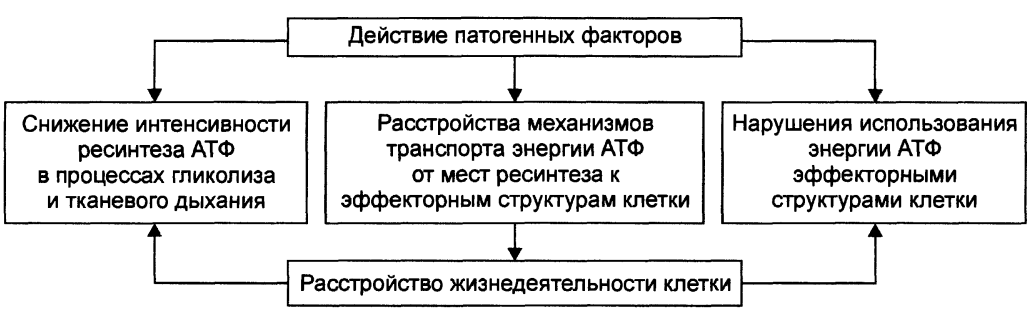


Рис. 4-2. Механизмы нарушения энергообеспечения в повреждённой клетке.

Нарушения ресинтеза АТФ

Ресинтез АТФ нарушается в результате дефицита кислорода и/или субстратов метаболизма, снижения активности ферментов тканевого дыхания и гликоли-

за, повреждения и разрушения митохондрий, в которых осуществляются реакции цикла *Кребса* и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряжённый с фосфорилированием АДФ.

Расстройства транспорта энергии

Заключённая в макроэргических связях энергия АТФ в норме доставляется от мест ресинтеза — митохондрий и цитозоля — к эффекторным структурам (миофибриллам, мембранным ионным насосам и др.) с помощью АДФ-АТФ-транслоказы (аденинnуклеотидилтрансферазы) и КФК.

Аденинnуклеотидилтрансфераза обеспечивает транспорт энергии макроэргической фосфатной связи АТФ из матрикса митохондрий через их внутреннюю мембрану, а КФК переносит её далее на креатин с образованием креатинфосфата, который поступает в цитозоль (рис. 4-3). КФК эффекторных клеточных структур транспортирует фосфатную группу креатинфосфата на АДФ с образованием АТФ, который и используется в процессах жизнедеятельности клетки.

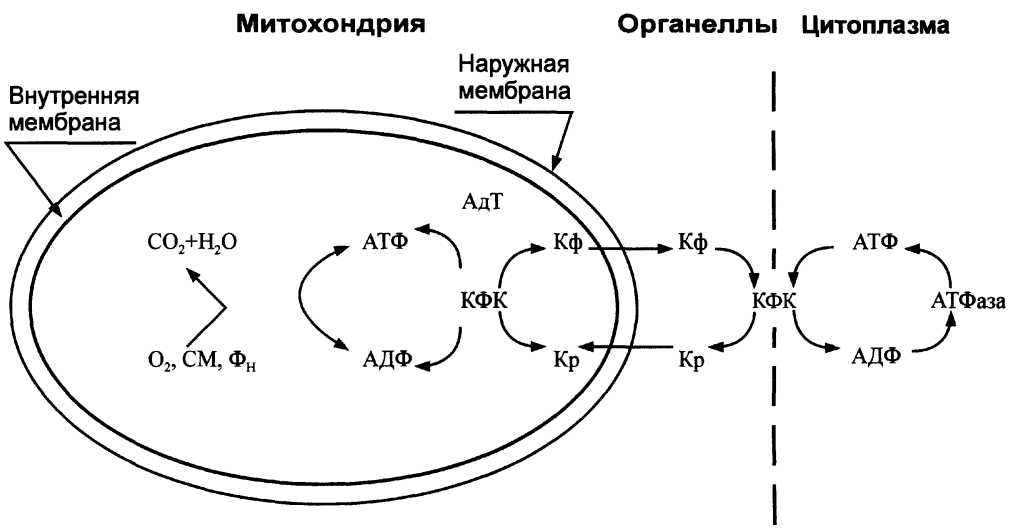


Рис. 4-3. Механизм транспорта энергии АТФ в клетке. АдТ — аденинnуклеотидилтрансфераза; Кр — креатин; Кф — креатинфосфат; СМ — субстраты метаболизма; $Ф_Н$ — фосфат неорганический.

Системы транспорта энергии могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем (даже на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке) может развиваться дефицит АТФ в энергорасходующих структурах.

Расстройство утилизации энергии

Нарушения энергообеспечения клеток и расстройства их жизнедеятельности могут развиваться в результате повреждения механизмов утилизации энергии,

главным образом за счёт уменьшения активности АТФаз (АТФаза миозина, Na^+,K^+-АТФаза плазмолеммы, протонная и калиевая АТФаза, Ca^{2+}-АТФаза [Ca^{2+}-насос] и др.). Следовательно, расстройство жизнедеятельности клеток может развиваться даже в условиях нормального или повышенного содержания в клетке АТФ.

Нарушение энергообеспечения, в свою очередь, может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем, процессов транспорта ионов и воды, а также механизмов регуляции клетки.

ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН И ФЕРМЕНТОВ

Повреждение клеточных мембран и ферментов играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также — что особенно важно — в переходе обратимых изменений в ней в необратимые.

Согласно жидкостно-мозаичной модели, мембрана клетки — жидкая динамическая система с мозаичным расположением белков и липидов (рис. 4-4). Основу мембраны составляют молекулы фосфолипидов (липидная фаза), полярные (ионные) «головки» которых направлены к водной среде, т.е. к гидрофильным поверхностям мембраны (гидрофильная зона), а неполярные части — «хвосты» — внутрь мембраны (гидрофобная зона). В фосфолипидной среде «взвешены» белковые молекулы, часть из которых полностью погружена в мембрану и пронизывает их толщу (так называемые интегральные белки), а часть расположена поверхностно (периферические белки). Периферические белки не проникают в толщу мембраны и удерживаются на её поверхности главным образом электростатическими силами.

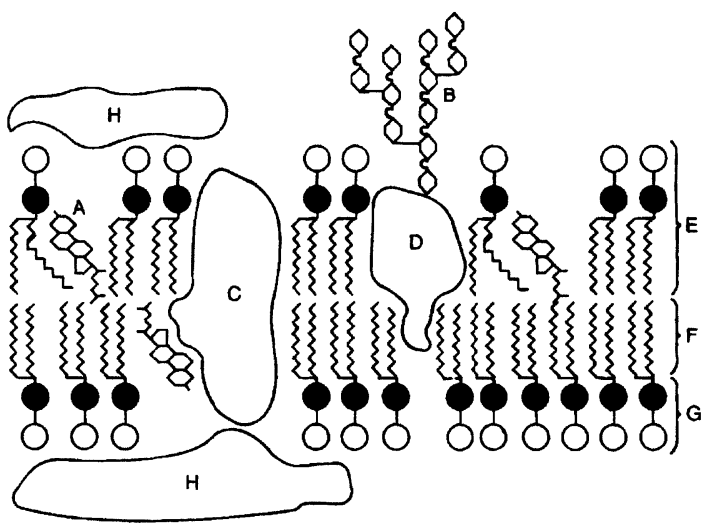


Рис. 4-4. Компоненты клеточной мембраны. A — холестерин; B — олигосахарид в составе гликопротеина на наружной поверхности; C и D — интегральные белки; E — молекулы фосфолипидов; F — «хвосты» жирных кислот в составе фосфолипидов; G — полярные «головки» фосфолипидов; H — периферический белок.

В плоскости мембраны белки обладают латеральной подвижностью. Интегральные белки перераспределяются в мембранах в результате взаимодействия с периферическими белками, элементами цитоскелета, молекулами в мембране соседней клетки и компонентами внеклеточного матрикса. В то же время подвижность интегральных белков в мембране ограничена вследствие их взаимодействия с периферическими белками и элементами цитоскелета, а также гидрофобного связывания с липидами. Для белков-ферментов эти обстоятельства влияют на интенсивность и характер протекания катализируемых ими реакций. Кроме того, липиды мембран обеспечивают оптимальные условия для энзиматических процессов. Например, окислительное фосфорилирование требует безводной среды, что предотвращает спонтанный гидролиз АТФ.

Основные механизмы повреждения клеточных мембран приведены на рис. 4-5. Все указанные механизмы прямо или опосредованно ведут к повреждению, изменению конформации и/или кинетических свойств ферментов, многие из которых связаны с мембранами.

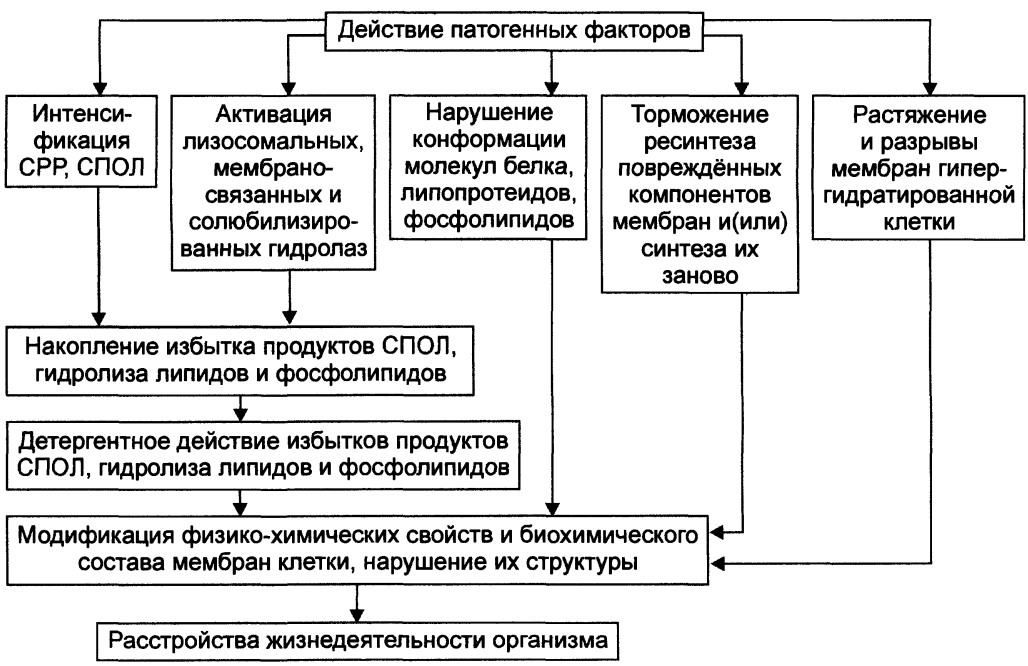


Рис. 4-5. Механизмы повреждения мембран клеток. СРР — свободнорадикальная реакция.

Свободнорадикальные реакции

Свободнорадикальные процессы и реакции СПОЛ — необходимое звено таких жизненно важных процессов, как транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов, синтез Пг и лейкотриенов, пролиферация и дифференцировка клеток, фагоцитоз, метаболизм катехоламинов и др. В реакции СПОЛ могут вовлекаться белки, нуклеиновые кислоты, липиды, в особенности фосфолипиды. СПОЛ

важно для регуляции липидного состава биомембран и активности ферментов. Последнее является результатом как прямого действия продуктов липопероксидных реакций на ферменты, так и опосредованного — через изменение состояния мембран, с которыми ассоциированы молекулы многих ферментов.

Интенсивность СПОЛ регулируется соотношением факторов, активирующих (прооксидантов) и подавляющих (антиоксидантов) этот процесс (рис. 4-6). К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко окисляющиеся соединения, индуцирующие появление свободных радикалов, в частности нафтохиноны, витамины А и D, восстановители — $НАДФН_2$, $НАДН_2$, липоевая кислота, продукты метаболизма Пг и катехоламинов.

Рис. 4-6. Компоненты системы перекисного окисления липидов.

Этапы. Процесс СПОЛ можно условно разделить на три этапа (см. рис. 4-7 и рис. 4-8):

1) кислородная инициация (кислородный этап);

2) образование свободных радикалов органических и неорганических веществ (свободнорадикальный этап);

3) продукция перекисей липидов (перекисный этап).

Активные формы кислорода

Начальным звеном СПОЛ при повреждении клетки является, как правило, образование так называемых активных форм кислорода:

- синглетного ($^1O_2$);
- супероксидного радикала (O_2^-);
- перекиси водорода (H_2O_2);
- гидроксильного радикала (OH^-).

Супероксидный радикал O_2^- генерируют лейкоциты (особенно интенсивно при фагоцитозе), митохондрии в процессе окислительных реакций, разные ткани при метаболической трансформации катехоламинов, синтезе Пг и других соединений.

Пероксид водорода H_2O_2 образуется при взаимодействии (дисмутации) радикалов O_2^- в цитозоле клеток и матриксе митохондрий. Этот процесс катализирует супероксиддисмутаза (СОД):

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2.$$

O_2^- и H_2O_2 оказывают повреждающее действие и сами по себе, но под влиянием ионов железа, присутствующих как в цитоплазме, так и в биологических жидкостях, O_2^- и H_2O_2 могут трансформироваться под влиянием каталазы в весьма агрессивный и обладающий высоким патогенным эффектом гидроксильный радикал OH^-:

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH + OH^-;$$

$$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH + OH^-.$$

Гидроксильные радикалы OH^- активно вступают в реакции с органическими соединениями, главным образом липидами, а также нуклеиновыми кислотами и белками. В результате образуются другие активные радикалы и перекиси. При этом реакция может приобрести цепной лавинообразный характер (рис. 4-7). Однако это происходит не всегда. Чрезмерной активации свободнорадикальных и перекисных реакций препятствуют факторы антиоксидантной защиты клеток.

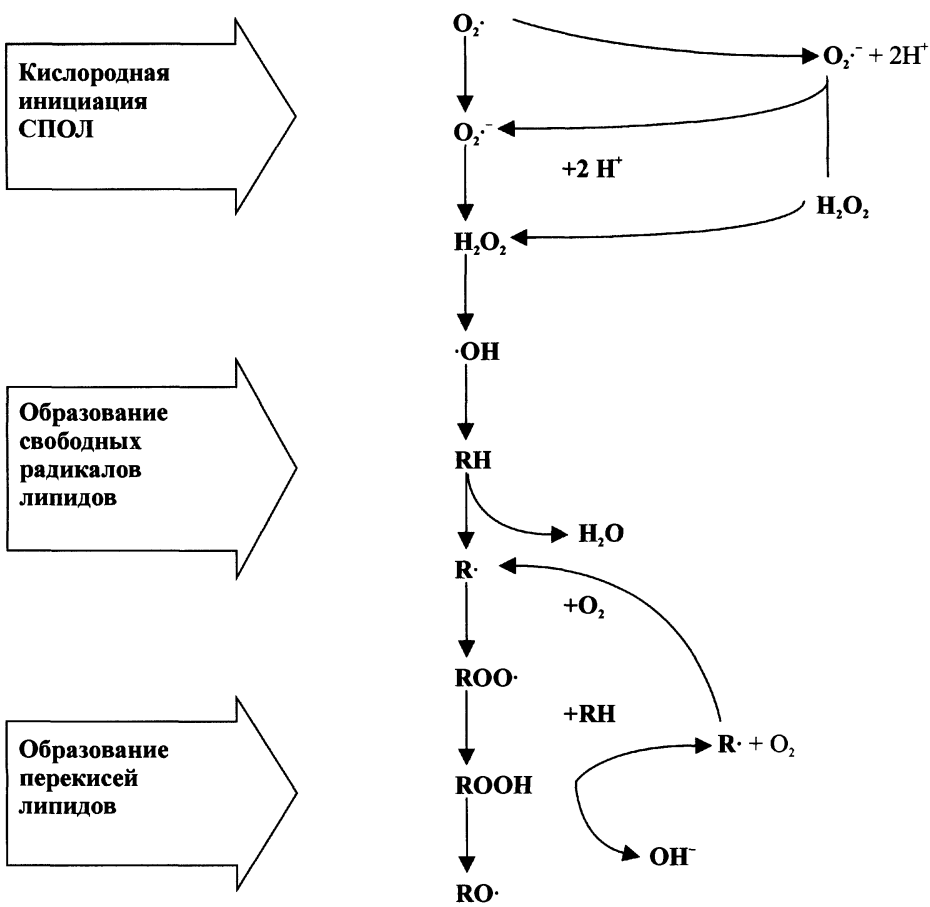


Рис. 4-7. Этапы свободнорадикального перекисного окисления липидов.

Антиоксидантная защита клеток

В клетках протекают процессы и действуют факторы, которые ограничивают или даже прекращают свободнорадикальные и перекисные реакции, т.е. оказывают антиоксидантный эффект. Одним из таких процессов является взаимодействие радикалов и гидроперекисей липидов между собой, что ведёт к образованию «нерадикальных» соединений. Ведущую роль в системе антиоксидантной защиты клеток играют механизмы ферментной, а также неферментной природы, главные из которых представлены в табл. 4-2 и на рис. 4-8.

Таблица 4-2. Звенья антиоксидантной системы и её некоторые факторы

Звенья	Факторы	Механизмы действия
Антикислородное	Ретинол, каротиноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания O_2 в клетке, например путём его повышенной утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования
Антирадикальное	СОД, токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в «нерадикальные» соединения; «гашение» свободных радикалов органическими соединениями
Антиперекисное	Глутатионпероксидазы, каталаза, серотонин	Инактивация гидроперекисей липидов, например, при их восстановлении

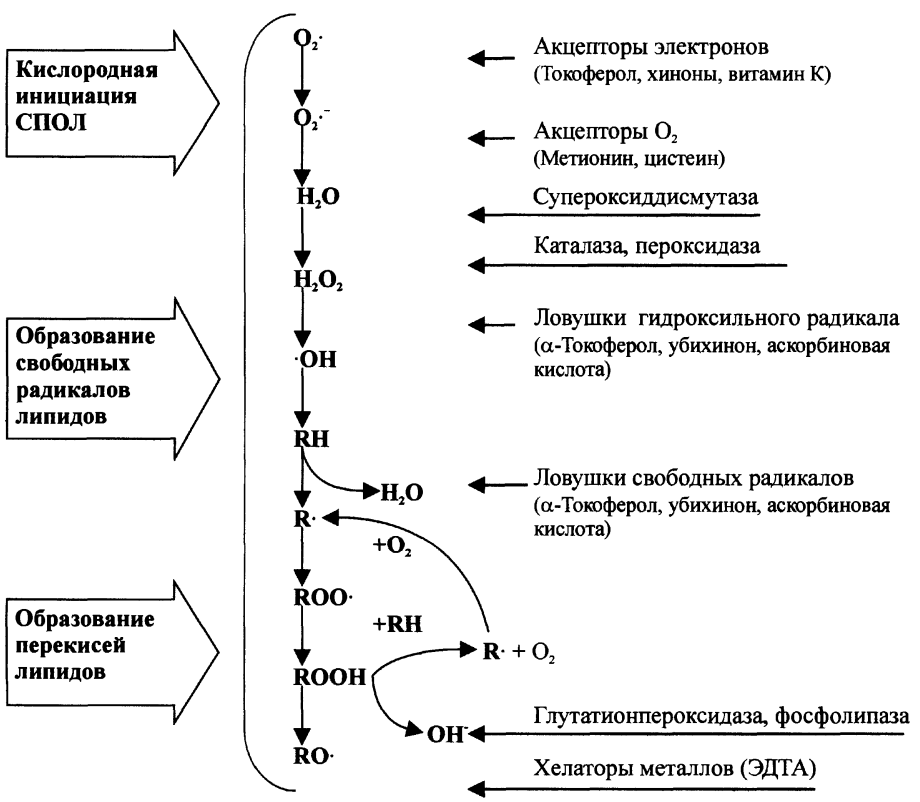


Рис. 4-8. Уровни действия антиоксидантных факторов клетки.

Чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций

Чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций — один из главных факторов повреждения клеточных мембран и ферментов.

Решающее значение при этом имеют изменения физико-химических свойств липидов и появление структурных дефектов мембран.

- Изменения физико-химических свойств липидов мембран ведут к изменениям конформации липопротеиновых и белковых комплексов и в связи с этим — к ингибированию активности ферментных систем.
- Образование структурных дефектов в мембране — так называемых простейших каналов (кластеров).

Указанные процессы, в свою очередь, приводят к нарушениям важных для жизнедеятельности клеток процессов — рецепции и передачи гуморальных воздействий, трансмембранного переноса ионов и молекул, возбудимости, генерации и проведения нервных импульсов, обмена веществ, межклеточных взаимодействий и др.

Накопление в мембране липидных гидроперекисей приводит к их объединению в мицеллы, создающие трансмембранные каналы проницаемости, по которым возможен неконтролируемый ток катионов и других молекул органических и неорганических веществ в клетку и из неё, что, как правило, фатально для клетки.

Увеличение образования продуктов СПОЛ и параллельно с этим — кластеров может привести к фрагментации мембран (этот процесс получил название детергентного действия продуктов СПОЛ) и к гибели клетки.

Активация гидролаз

Состав и состояние мембран могут модифицировать не только свободнорадикальные и липопероксидные процессы, но также и мембраносвязанные, свободные (солюбилизированные) и лизосомальные липазы, фосфолипазы и протеазы.

Под влиянием патогенных факторов активность этих ферментов и/или их содержание в клетке могут значительно повыситься (например, вследствие развития ацидоза, способствующего выходу ферментов из лизосом и их последующей активации). В результате интенсивному гидролизу подвергаются фосфолипиды и белки мембран, а также ферменты. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением кинетических свойств ферментов.

Детергентные эффекты амфифилов

В результате активации липопероксидных реакций и гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются гидроперекиси липидов, свободные жирные кислоты, фосфолипиды, в частности глицерофосфолипи-

ды, фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины. Эти соединения получили название амфифильных в связи с их способностью проникать и фиксироваться как в гидрофобной, так и в гидрофильной зоне мембран.

Накопление в клетке амфифилов в большом количестве сопровождается массированным внедрением их в мембраны, что ведёт к формированию обширных кластеров и микроразрывов в них.

Расстройства реакций обновления мембран

При воздействии повреждающих факторов репаративный ресинтез альтерированных или утраченных липидных, белковых, липопротеидных, гликопротеидных и других молекул мембран, а также их синтез *de novo* существенно подавляются. Эффективность восстановления мембран становится недостаточной. Это потенцирует степень и масштаб повреждения мембранного аппарата клеток.

Нарушения конформации макромолекул

Модификации нормальной конформации (пространственной структуры, формы) макромолекул белка, ЛП, гликопротеинов и других соединений приводят к значительным изменениям физико-химического состояния клеточных мембран.

Причины:

- нарушения энергообеспечения клеток;
- отклонения физико-химических параметров клетки от нормы (например, развитие ацидоза, гипер- или гипоосмии).

В результате наблюдаются изменения третичной и четвертичной структуры макромолекул, что приводит к искажениям или потере их функций, в том числе к подавлению каталитической активности ферментов.

Перерастяжение и разрыв мембран

Перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и мембранных органоидов в связи с их гипергидратацией — важный механизм повреждения и гибели как органоидов, так и клетки в целом. Гипергидратация является следствием значительного увеличения осмотического и онкотического давления в клетках. Это в свою очередь обусловлено избытком в них гидрофильных молекул органических соединений (молочная и пировиноградная кислоты, альбумины, глюкоза и др.), а также ионов, накопившихся в связи с расстройствами клеточного метаболизма.

ДИСБАЛАНС ИОНОВ И ВОДЫ В КЛЕТКЕ

Дисбаланс ионов и воды в клетке, как правило, развивается вслед за или одновременно с расстройствами энергетического обеспечения и повреждением мем-

бран и ферментов. В результате существенно изменяется трансмембранный перенос многих ионов. В наибольшей мере это относится к K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, т.е. ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, проведение потенциалов действия (ПД), электромеханическое сопряжение и др.

Ионный дисбаланс характеризуется изменением соотношения отдельных ионов в цитозоле и нарушением трансмембранного соотношения ионов как по обе стороны плазмолеммы, так и внутриклеточных мембран.

Проявления ионного дисбаланса

Проявления ионного дисбаланса многообразны. Наиболее существенны для функционирования и самого существования клеток изменения ионного состава, определяемые разными мембранными АТФазами и дефектами мембран.

Катионы

Вследствие нарушения работы Na^+,K^+-АТФазы плазмолеммы происходит:

- накопление в цитозоле клетки избытка Na^+;
- потеря клеткой K^+.

Вследствие нарушения работы Na^+-Ca^{2+}-ионообменного механизма плазмолеммы (обмен двух Na^+, входящих в клетку, на один Ca^{2+}, выходящий из неё), а также Ca^{2+}-АТФаз происходит увеличение содержания Ca^{2+} в цитозоле (рис. 4-9).

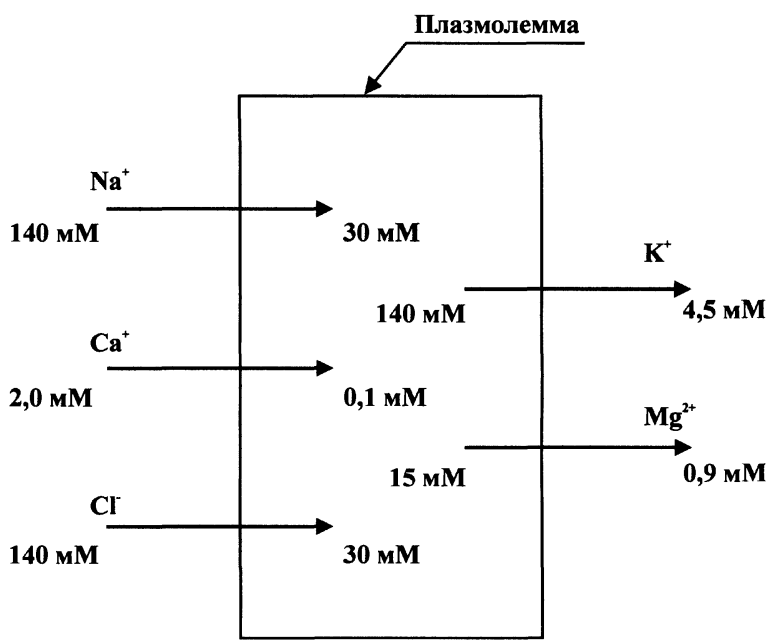


Рис. 4-9. Направление градиентов и содержание отдельных ионов (на примере кардиомиоцитов).

Анионы

Нарушения трансмембранного распределения катионов сопровождаются изменением содержания в клетке и анионов Cl^-, OH^-, HCO_3^- и др. (рис. 4-10).

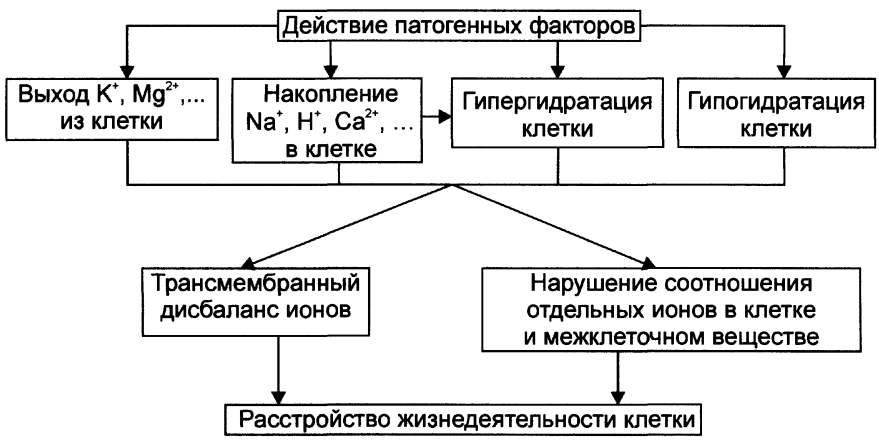


Рис. 4-10. Дисбаланс ионов и воды в клетке при её повреждении.

Последствия ионного дисбаланса

Важными последствиями ионного дисбаланса являются изменения объёма клеток и клеточных органоидов (гипо- и гипергидратация), а также нарушения электрогенеза в возбудимых клеточных элементах (например, кардиомиоциты, нейроны, скелетное мышечное волокно, гладкомышечные клетки — ГМК).

Гипергидратация клеток

Основная причина гипергидратации — повышение содержания Na^+ и Ca^{2+} в повреждённых клетках. Это сопровождается увеличением в них осмотического давления и накоплением воды. Клетки при этом набухают, объём их увеличивается, что сочетается с растяжением и нередко с микроразрывами цитолеммы и мембран органелл.

Гипогидратация клеток

Гипогидратация клеток наблюдается, например, при лихорадке, гипертермии, полиурии, инфБ (холере, брюшном тифе, дизентерии). Указанные состояния ведут к потере организмом воды, сопровождающейся выходом из клеток жидкости и растворённых в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений. Внутриклеточная гипогидратация нередко сочетается со сморщиванием ядра, распадом митохондрий и других органелл.

Нарушения электрогенеза

Нарушения электрогенеза в виде изменений характеристик МП и ПД имеют существенное значение, поскольку они нередко являются одним из важных

признаков наличия и характера повреждения клеток. Примером могут служить изменения ЭКГ при повреждении клеток миокарда, электроэнцефалограммы при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга, электромиограммы при изменениях в мышечных клетках. Патогенез такого рода повреждений возбудимых клеток приведён на рис. 4-11.

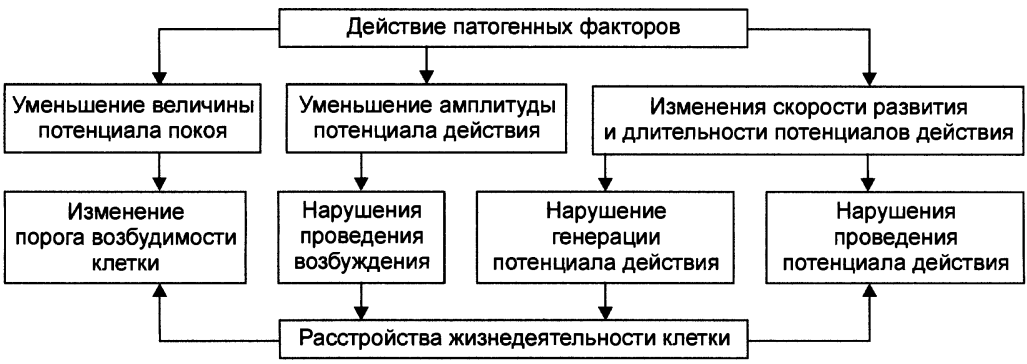


Рис. 4-11. Изменения электрофизиологических свойств возбудимой клетки при её повреждении.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Повреждения ядерного генома и/или механизмов экспрессии генов, репликации и репарации ДНК, клеточного цикла — существенные механизмы альтерации, имеющие далеко идущие последствия. Эти повреждения особенно важны для малигнизации клеток и процессов онкогенеза. На рис. 4-12 перечислены основные изменения генетической программы клеток, происходящие под влиянием повреждающих факторов.

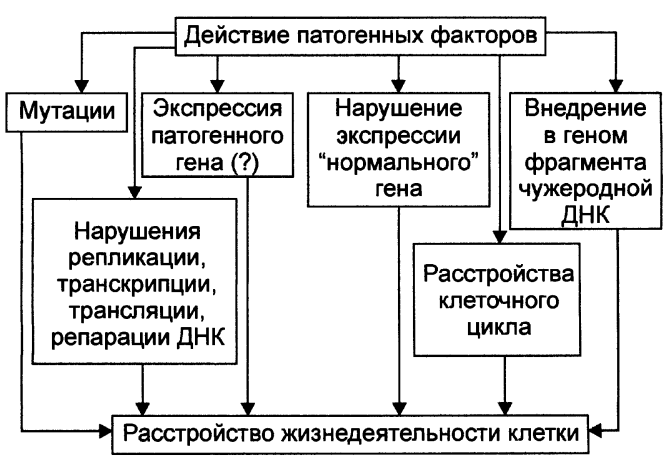


Рис. 4-12. Нарушения генетической программы и/или механизмов её реализации при повреждении клетки.

Причины

Повреждение клетки и её гибель могут произойти при прямом или опосредованном действии на генетический аппарат клетки патогенных агентов различного характера. Нарушения структуры ДНК и/или её деградация часто являются пусковым звеном насильственной гибели клетки. Наиболее значимыми причинами повреждений ДНК являются:

- разрушение фрагментов ДНК при воздействии на неё сверхсильных патогенных агентов, чаще всего химического или физического характера (например, высоких доз ионизирующего излучения, алкилирующих агентов, свободных радикалов, гидроперекисей липидов);
- расщепление ДНК при значительной активации нуклеаз (предсуществующих или синтезирующихся *de novo*);
- деградация ДНК активированными трансферазами, что сопровождается разрывами межнуклеотидных связей.

Указанные и другие факторы включают различные механизмы нарушения генетической информации, механизмов её реализации или активации программы смерти клетки.

Механизмы

К числу наиболее существенных механизмов нарушения генетической информации клетки относятся:

- мутации;
- дерепрессия патогенных генов (например, онкогенов, а также генов реализации апоптоза);
- подавление активности жизненно важных генов (например, программирующих синтез ферментов);
- трансфекция (внедрение в геном чужеродной ДНК, например ДНК вируса);
- нарушения репарации ДНК.

Последствия

Все последствия повреждения генома под влиянием разнообразных альтерирующих факторов, а также нарушений механизмов реализации генетической программы рассмотреть в рамках учебника невозможно. Ниже приведены лишь некоторые области, каждая из которых представляет собой бурно развивающиеся направления молекулярной биологии и молекулярной патологии.

- **Энзимология** (нарушения ферментативного катализа драматическим образом сказываются на всех сторонах жизнедеятельности клеток; так, многие из тысяч моногенных заболеваний являются следствием дефекта кодирующих структуру ферментов).

- **Клеточный цикл** (дефекты даже одного из сотен факторов, регулирующих клеточный цикл, неизбежно приводят к нарушениям пролиферации клеток, в том числе к бесконтрольному размножению повреждённой клетки и формированию малигнизированных клонов).
- **Онкогены** (активация онкогенов является центральным звеном канцерогенеза).
- **Апоптоз**.

Описание молекулярных механизмов, многих физиологических и патологических процессов в связи с успешной реализацией первых этапов международной научной программы «Геном Человека», во-первых, создаёт фундамент медицины недалёкого будущего (молекулярной патологии); во-вторых, вселяет надежды на успех в таких областях медицины, как онкология, генная терапия наследственных заболеваний, фармакогенетика.

РАССТРОЙСТВА РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ

Нарушения жизнедеятельности клетки могут быть результатом расстройств одного или нескольких уровней реализации регуляторных механизмов. Некоторые из них приведены на рис. 4-13.

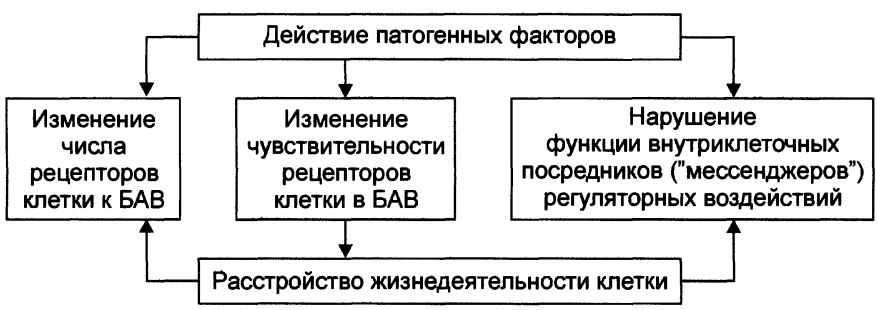


Рис. 4-13. Механизмы нарушения регуляции клетки при её повреждении.

Межклеточные информационные сигналы

Все виды информационных межклеточных взаимодействий описаны в рамках концепции «сигнал—ответ», основы которой заложил Пауль Эрлих. Межклеточные информационные взаимодействия укладываются в следующую схему:

Сигнал → рецептор → (*второй* посредник) → ответ.

Сигналы

Передачу сигналов от клетки к клетке осуществляют сигнальные молекулы (*первый* посредник), вырабатываемые в одних клетках и специфически воздействующие на другие — **клетки-мишени**. Специфичность воздействия сигнальных молекул определяют **рецепторы** клетки-мишени, связывающие только *собственные* лиганды. Все сигнальные молекулы

(лиганды) — в зависимости от их физико-химической природы — подразделяют на полярные (точнее — гидрофильные) и аполярные (жирорастворимые). Гидрофильные молекулы (например, нейромедиаторы, цитокины, пептидные гормоны, Аг) не проникают через плазматическую мембрану и связываются с рецепторами плазмолеммы (мембранные рецепторы). Жирорастворимые молекулы (например, стероидные и тиреоидные гормоны) проникают через плазмолемму и связываются с рецепторами внутри клетки (ядерные рецепторы).

Рецепторы. Описаны три класса клеточных рецепторов: мембранные, ядерные и *сиротские*.

Мембранные рецепторы — гликопротеины. Они контролируют проницаемость плазмолеммы путём изменения конформации белков ионных каналов (например, н-холинорецептор), регулируют поступление молекул в клетку (например, холестерина при помощи рецепторов ЛНП), связывают молекулы внеклеточного матрикса с элементами цитоскелета (например, интегрины), регистрируют присутствие информационных сигналов (например, нейромедиаторов, квантов света, обонятельных молекул, Аг, цитокинов, гормонов пептидной природы). Мембранные рецепторы регистрируют поступающий к клетке сигнал и передают его внутриклеточным химическим соединениям, опосредующим конечный эффект (**вторые посредники**). Функционально мембранные рецепторы подразделяют на каталитические, связанные с ионными каналами и оперирующие через G-белок.

Ядерные рецепторы — белки-рецепторы стероидных гормонов (минерало- и глюкокортикоиды, эстрогены, прогестерон, тестостерон), ретиноидов, тиреоидных гормонов, жёлчных кислот, витамина D_3. Каждый рецептор имеет область связывания лиганда и участок, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК. Другими словами, ядерные рецепторы — активируемые лигандом **факторы транскрипции**.

***Сиротские* рецепторы**. В геноме человека имеется более 30 ядерных рецепторов, лиганды которых находятся на стадии идентификации.

Вторые посредники

Внутриклеточные сигнальные молекулы (вторые посредники) передают информацию с мембранных рецепторов на эффекторы (исполнительные молекулы), опосредующие ответ клетки на сигнал. Стимулы, такие, как свет, молекулы различных веществ, гормоны и другие химические сигналы (лиганды), инициируют ответ клетки-мишени, изменяя в ней уровень внутриклеточных (вторых) посредников. Вторые посредники представлены многочисленным классом соединений. К ним относятся циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ), инозитолтрифосфат, диацилглицерол, Ca^{2+}.

Ответы клеток-мишеней

Функции клеток являются следствием реализации генетической информации (например, транскрипция, посттрансляционная модификация) и

крайне разнообразны (например, изменения характера функционирования, стимуляция или подавление активности, перепрограммирование синтезов и т.д.).

Расстройства взаимодействия БАВ с рецепторами

Межклеточные сигналы в виде БАВ информационного характера (гормоны, нейромедиаторы, цитокины, хемокины и др.) реализуют регуляторные эффекты после взаимодействия БАВ с клеточными рецепторами.

Причины искажения регуляторного сигнала многообразны. Наибольшее значение имеют:

- изменение чувствительности рецепторов;
- отклонения количества рецепторов;
- нарушения конформации рецепторных макромолекул;
- изменения липидного окружения мембранных рецепторов.

Указанные отклонения могут существенно модифицировать характер клеточного ответа на регулирующий стимул. Так, накопление токсичных продуктов СПОЛ при ишемии миокарда изменяет физико-химические свойства мембран. Это сопровождается нарушением реакций сердца на норадреналин и ацетилхолин, воспринимающихся соответствующими рецепторами плазматической мембраны кардиомиоцитов.

Расстройства на уровне вторых посредников

На уровне внутриклеточных вторых посредников (мессенджеров) — циклических нуклеотидов: аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ) и других, образующихся в ответ на действие первых посредников — гормонов и нейромедиаторов, возможны многочисленные расстройства. Примером может служить нарушение формирования МП в кардиомиоцитах при накоплении в них избытка цАМФ. Это является одной из возможных причин развития сердечных аритмий.

Расстройства на уровне ответа на сигнал

На уровне метаболических процессов, регулируемых вторыми посредниками или другими внутриклеточными факторами, также возможны многочисленные расстройства. Так, нарушение активации клеточных ферментов, например в связи с дефицитом цАМФ или цГМФ, может существенно изменить интенсивность метаболических реакций и как следствие — привести к расстройству жизнедеятельности клетки.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ

Повреждение клеток характеризуется развитием разнообразных изменений не только в поражённых клетках, но и в других гистологических элементах, составляющих ткани, органы и их системы. Классификация типовых форм патологии эклектична. Исторически она включает дистрофии, дисплазии, некроз, апоптоз, нарушения отдельных субклеточных структур и компонентов.

Дистрофии

Клеточные дистрофии — нарушения обмена веществ, сопровождающиеся расстройством функций клеток, пластических процессов в них, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению жизнедеятельности клеток.

Механизмы дистрофий разнообразны. К числу ведущих относятся следующие:

- синтез аномальных, в норме не встречающихся в клетке, веществ (например, белково-полисахаридного комплекса — амилоида);
- избыточное превращение одних соединений в другие (например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры);
- декомпозиция (фанероз): распад субклеточных структур и/или веществ (например, белково-липидных комплексов мембран);
- инфильтрация клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями (например, ЛПНП и Ca^{2+} клеток интимы артерий при атеросклерозе).

Виды клеточных дистрофий

Виды клеточных дистрофий приведены на рис. 4-14.

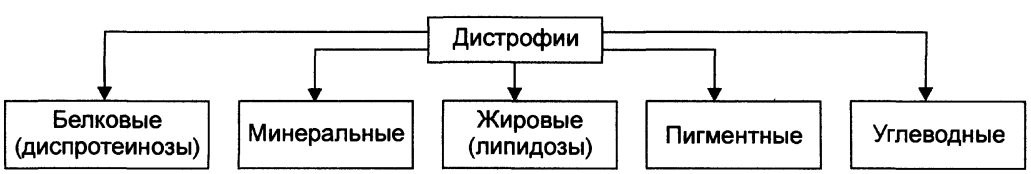


Рис. 4-14. Виды дистрофий в зависимости от преимущественно нарушенного типа обмена веществ.

Основным критерием классификации клеточных дистрофий является преимущественное нарушение метаболизма отдельных классов веществ. Согласно этому, различают диспротеинозы (белковые дистрофии), липидозы (жировые дистрофии), диспигментозы (пигментные дистрофии), углеводные и минеральные дистрофии. Отдельную группу составляют тезаурисмозы (болезни накопления).

ДИСПРОТЕИНОЗЫ

Для белковых дистрофий характерно изменение физико-химических свойств клеточных белков и как следствие — нарушение их ферментативной и структурной функций. Различают зернистую, гиалиново-капельную и гидропическую дистрофии. Эти разновидности диспротеинозов — последовательные этапы нарушений обмена белков, приводящие к некрозу клеток.

Чаще диспротеинозы являются приобретёнными (вторичными). Реже встречаются первичные (наследуемые и врождённые) их варианты. Обычно эти последние — результат ферментопатий и обусловлены нарушениями обмена аминокислот, например цистеина (**цистиноз**), фенилпировиноградной кислоты (**фенилкетонурия**), тирозина (**тирозиноз**) и некоторых других.

Зернистая дистрофия

При зернистой дистрофии в цитоплазме появляются гранулы (зёрна) белка вследствие его инфильтрации (проникновения) из межклеточной жидкости, превращения углеводов и жиров в белки, распада ЛП цитоплазмы и мембран и нарушений энергообеспечения клеток.

Гиалиновая дистрофия

Гиалиновая дистрофия характеризуется накоплением в цитозоле белковых гиалиноподобных ацидофильных включений — «капель» (отсюда другое название этой разновидности дистрофии — «гиалиново-капельная»). Одновременно с этим появляются признаки деструкции клеточных органелл. Причина гиалиновой дистрофии — значительное повышение проницаемости клеточных мембран.

Гидропическая дистрофия

Гидропическая (водяночная, вакуольная) дистрофия в виде наполненных жидкостью вакуолей, набухания органелл и других признаков внутриклеточного отёка развивается при повышении онкотического давления в клетке и избыточной гидратации белковых мицелл. Наиболее часто гидропическая дистрофия наблюдается при воздействии гипоксии, ионизирующей радиации, микробных и паразитарных токсинов.

ЛИПИДОЗЫ

К липидам относят различные по химическому составу гидрофобные вещества (рис. 4-15).

Для липидозов (жировых дистрофий) характерно увеличение содержания внутриклеточных липидов, появление липидов в клетках, где они в норме отсутствуют, а также образование липидов аномального химического состава.

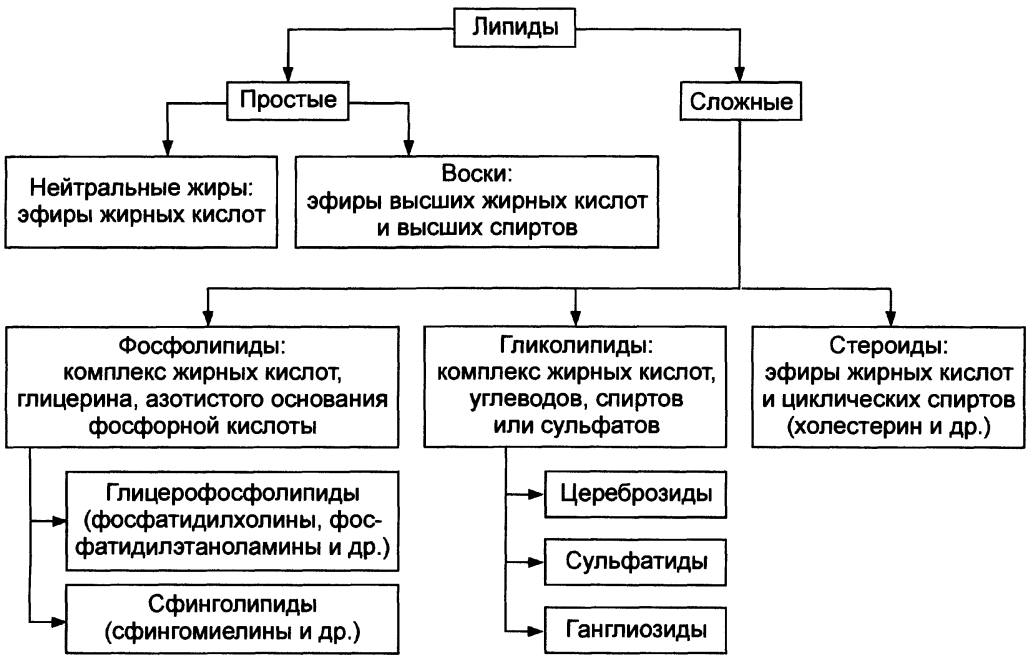


Рис. 4-15. Виды липидов.

Различают липидозы первичные (наблюдаются, как правило, при ферментопатиях: ганглиозидлипидоз, цереброзидлипидоз, сфингомиелинлипидоз и др.) и вторичные (вызванные различными патогенными факторами: этанолом, соединениями фосфора, четырёххлористым углеродом, некоторыми ЛС — цитостатиками, антибиотиками, барбитуратами и др.). Вторичные липидозы, подобно диспротеинозам, наиболее часто выявляются в клетках миокарда, печени, почек, мозга и носят соответствующие названия (жировая дистрофия сердца, печени, почек, мозга).

УГЛЕВОДНЫЕ ДИСТРОФИИ

Углеводные дистрофии характеризуются нарушениями обмена полисахаридов (гликогена, мукополисахаридов) и гликопротеинов (муцина, мукоидов).

Полисахариды

При нарушениях метаболизма полисахаридов в клетках можно наблюдать уменьшение содержания углеводов (например, гликогена при СД), отсутствие углеводов (агликогенозы) и накопление избытка углеводов (например, гликогенная инфильтрация клеток, **гликогенозы**).

Причины этих дистрофий: эндокринопатии (например, инсулиновая недостаточность) и ферментопатии (отсутствие или низкая активность ферментов, принимающих участие в синтезе и распаде углеводов).

Гликопротеины

Углеводные дистрофии, связанные с нарушением метаболизма гликопротеинов, характеризуются, как правило, накоплением муцинов и мукоидов, имеющих слизистую консистенцию (в связи с этим их называют также слизистыми дистрофиями).

Причины: эндокринные расстройства (например, недостаточная продукция или низкая активность гормонов щитовидной железы) и прямое повреждение клеток различными патогенными факторами.

ДИСПИГМЕНТОЗЫ

Клеточные пигменты — хромопротеиды — соединения, состоящие из белка и хромофора.

Виды пигментов

- гемоглобиногенные, или железозависимые (ферритин, гемосидерин, билирубин, гематоидин, гематин, порфирин);
- протеиногенные, или тирозиногенные (меланин, адренохром, пигменты охроноза и энтерохромаффинных клеток);
- липидогенные, или липопротеиногенные (липофусцин, гемофусцин, цероид, липохромы).

Виды диспигментозов

Пигментные дистрофии (диспигментозы) классифицируют в зависимости от их происхождения, механизма развития, структуры пигмента, проявлений и распространённости (табл. 4-3).

Таблица 4-3. Виды пигментных дистрофий

По происхождению
Первичные (наследственные, врождённые)
Вторичные, приобретённые (возникающие под действием патогенных агентов в постнатальном периоде)
По механизму развития
Обусловленные дефектами ферментов (ферментопатиями) метаболизма пигмента
Связанные с изменением содержании и/или активности ферментов транспорта пигментов через мембраны клетки
Вызванные повреждением мембран клеток
Обусловленные накоплением избытка пигментов в фагоцитирующих клетках
По структуре пигмента
Гемоглобиногенные, железозависимые
Протеиногенные, тирозиногенные
Липидогенные, липопротеиногенные

Таблица 4-3. *Окончание*

По проявлениям
Появление в клетке пигмента, в норме в ней отсутствующего
Накопление избытка пигмента, образующегося в клетке в норме
Уменьшение количества пигмента, образующегося в клетке в норме
По распространённости
Местные (регионарные)
Общие (распространённые, системные)

Группы диспигментозов

- **Гемоглобиногенные** (железозависимые) диспигментозы: гемосидероз, гемохроматоз, гемомеланоз, порфирии, а также накопление избытка прямого билирубина в гепатоцитах.
  - † Большинство гемоглобиногенных пигментов относятся к продуктам катаболизма Hb. Некоторые из них (ферритин, гемосидерин) образуются с участием железа, всасывающегося в кишечнике.
  - † Наиболее частыми из гемоглобиногенных диспигментозов являются **гемохроматоз** и **порфирия**.
- **Протеиногенные** (тирозиногенные) диспигментозы проявляются усилением или ослаблением пигментации тканей локального или общего характера продуктами метаболизма тирозина.
  - † Усиление пигментации: **меланоз** и **охроноз**.
  - † Ослабление пигментации тканей или отсутствие пигмента в их клетках: **альбинизм**.
- **Липидогенные** диспигментозы характеризуются увеличением количества в клетках пигментов липидного и липопротеидного характера: **липофусцинозы**.

МИНЕРАЛЬНЫЕ ДИСТРОФИИ

Из минеральных дистрофий наибольшее значение имеют нарушения обмена кальция, калия, железа, цинка, меди в виде отложения солей этих химических элементов (например, кальцинозы, сидерозы, отложение меди при гепатоцеребральной дистрофии).

ТЕЗАУРИСМОЗЫ

Тезаурисмозы (болезни накопления) — накопление избытка различных веществ в клетках, что сопровождается нарушением их структуры и функции, а также интенсивности и характера метаболических и пластических клеточных процессов. Практически все тезаурисмозы — результат наследственных ферментопатий, передающихся, как правило, по аутосомно-рецессивному типу. В отдель-

ные группы принято выделять болезни накопления лизосомные и пероксисомные. В зависимости от типа накапливающихся веществ тезаурисмозы подразделяют на липидные (**липидозы**), гликогеновые (**гликогенозы**), аминокислотные, нуклеопротеиновые, мукополисахаридные (**мукополисахаридозы**), муколипидные (**муколипидозы**). Наиболее распространёнными разновидностями тезаурисмозов являются липидные и гликогеновые.

Дисплазии

ДИСПЛАЗИИ —

- нарушения дифференцировки клеток,
- сопровождающиеся стойкими изменениями их структуры, метаболизма и функции,
- ведущими к нарушению их жизнедеятельности

Дифференцировка клеток определяется генетической программой, но реализация этой программы в существенней мере зависит от сложных взаимодействий ядра и цитоплазмы, микроокружения клетки, влияния на клетку БАВ и многих других факторов. Именно поэтому даже при одном и том же отклонении в геноме различных клеток проявления дисплазий могут носить «разноликий» характер. Среди дисплазий выделяют метаплазии, характеризующиеся замещением в конкретном органе характерных для него клеток клетками другого типа.

Существенно, что клеточные дисплазии лежат в основе опухолевого роста и в клинической практике рассматриваются как предраковые состояния.

Как правило, при дисплазиях клетки увеличены в размерах, имеют неправильную, причудливую форму («клетки-монстры»), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения и признаки дистрофических процессов.

Примеры дисплазий

- Образование мегалобластов в костном мозге при витамин B_{12}-дефицитной анемии.
- Появление серповидных эритроцитов при патологии Hb.
- Наличие крупных «нейронов-монстров» при поражении коры головного мозга (туберозный склероз).
- Образование многоядерных гигантских клеток со своеобразным расположением хроматина при болезни *Реклингхаузена.*

Примеры метаплазии

- Хронические воспалительные заболевания лёгких, а также дефицит витамина А, курение приводят к появлению в однослойном мерцательном эпителии бронхов островков многослойного плоского эпителия.

- Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы. В грудной железе возможно появление клеток, характерных для апокриновых потовых желёз.
- Хронический цервицит. Возможно замещение цилиндрического эпителия многослойным плоским.
- *Барретта* пищевод. В результате рефлюкса кислого содержимого желудка многослойный плоский эпителий слизистой оболочки пищевода замещается однослойным эпителием, характерным для тонкой кишки.
- Оссифицирующий миозит. Скелетные мышечные волокна замещаются фиброзной тканью, содержащей очаги костной ткани.
- Гетеротопная оссификация возможна в рубцовой ткани (например, в лёгком).

Гибель клетки

Развитие многоклеточного организма, формирование тканей и их функционирование предполагают наличие баланса между пролиферацией, дифференцировкой и гибелью клеток. Они погибают в разных ситуациях, как физиологических, так и патологических. Массовую гибель клеток в раннем онтогенезе называют запрограммированной. Клетки, выполнившие свои функции, погибают в течение всей жизни организма. Они гибнут при повреждении и некрозе ткани, а также при различных заболеваниях, избирательно поражающих отдельные типы клеток (дегенерация).

Известно два качественно различных варианта смерти клеток: некроз и апоптоз (рис. 4-16).

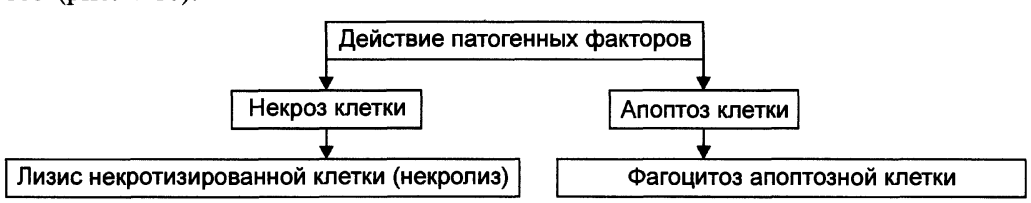


Рис. 4-16. Виды гибели клеток и механизмы их разрушения.

НЕКРОЗ

Некроз — собственно смерть повреждённой клетки, сопровождающаяся необратимым прекращением её жизнедеятельности. Некроз является завершающим этапом клеточных дистрофий или следствием прямого действия на клетку повреждающих факторов значительной (разрушающей) силы. Некроз, как правило, сопровождается воспалительной реакцией.

Паранекроз и некробиоз

Некрозу предшествуют **паранекроз** (метаболические и структурные изменения ещё обратимы) и **некробиоз**. На этапе некробиоза патогенные изменения при-

обретают необратимый характер и приводят к некрозу. Основные звенья патогенеза некроза те же, что и при повреждении клеток, но при развитии некроза они максимально интенсифицированы и развиваются на фоне недостаточности адаптивных механизмов (защиты и регенерации повреждённых структур, компенсации нарушенных процессов в клетке).

Лизис и аутолиз

Некротизированные клетки подвергаются деструкции (**лизис**) при помощи лизосомных ферментов и свободных радикалов.

- Гидролиз внутриклеточных компонентов и межклеточного вещества происходит под влиянием ферментов лизосом альтерированных клеток. Высвобождению лизосомных ферментов способствует развитие внутриклеточного ацидоза.
- Деструкция повреждённых компонентов клеток осуществляется при участии активных форм кислорода и свободных радикалов. Известны факты интенсификации свободнорадикальных и липопероксидных реакций при остром воспалении, механическом повреждении, на определённых этапах инфаркта (частной формы некроза, развивающегося вследствие нарушения кровоснабжения ткани), опухолевого роста (сопровождается гибелью большого числа как злокачественных, так и окружающих нормальных клеток) и других патологических процессах.

Эти два механизма обеспечивают саморазрушение структур клетки (**аутолиз**).

Разрушение повреждённых и некротизированных клеток происходит и при участии других клеток — фагоцитов, а также микроорганизмов. В отличие от аутолитического распада, последний механизм обозначают как гетеролитический.

АПОПТОЗ

Апоптоз является другим вариантом гибели клеток.

АПОПТОЗ —

- форма гибели отдельных клеток,
- возникающая под действием вне- или внутриклеточных факторов,
- осуществляющаяся путём активации специализированных внутриклеточных процессов,
- регулируемых определёнными генами.

Таким образом, апоптоз — программированная гибель клетки. В этом его принципиальное отличие от некроза. Другое принципиальное отличие апоптоза от некроза состоит в том, что программу апоптоза запускает информационный сигнал, тогда как некроз клетки развивается под влиянием повреждающего агента. В финале некроза происходит лизис клетки и освобождение её содержимого в межклеточное пространство, тогда как апоптоз завершается фагоци-

тозом фрагментов разрушенной клетки. Некроз — всегда патология, тогда как апоптоз наблюдается в ходе многих естественных процессов, а также при адаптации клетки к повреждающим факторам. Апоптоз — в отличие от некроза — энергозависим и требует синтеза РНК и белков.

Проявления апоптоза

При апоптозе цитоплазма клетки уплотняется, конденсируется хроматин, ядро подвергается пикнозу с последующим кариорексисом. Фрагментации ядра предшествует межнуклеосомная упорядоченная деградация ядерной ДНК с образованием последовательно уменьшающихся фрагментов длиной до 180 пар оснований. Распад ДНК на отдельные нуклеосомные фрагменты с разрывами нуклеотидной цепочки приводит к появлению фрагментов ДНК разной длины. В конечной стадии апоптоза фрагментации подвергаются сами клетки с формированием так называемых апоптозных телец — окружённых мембраной фрагментов клеток, включающих остатки органелл, цитолеммы, цитоплазмы, хроматина. Клетки, вошедшие в апоптоз, и апоптозные тельца фагоцитируются макрофагами и гранулоцитами; фагоцитоз при этом не сопровождается местным воспалением.

Примеры апоптоза

Запрограммированная гибель клеток — естественный процесс массовой гибели клеток и элиминации целых клонов в ходе эмбрионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов. В данном случае речь идёт о гибели клеток, не достигших состояния терминальной дифференцировки. Примером служит запрограммированная гибель нейробластов (от 25 до 75%) на определённых этапах развития мозга.

Гибель клеток, выполнивших свою функцию, наблюдают при удалении клонов иммунокомпетентных клеток при иммунном ответе. Эозинофилы погибают после дегрануляции. Клетки, выполнившие свою функцию, гибнут путём апоптоза. Механизм гибели клеток, достигших состояния терминальной дифференцировки и выполнивших свою функцию, изучен недостаточно, но ясно, что он генетически детерминирован. Так, экспрессия гена *fos* служит маркёром терминальной дифференцировки и одновременно предшествует гибели клеток.

Дегенерация. При некоторых патологических состояниях наблюдают относительно избирательную гибель клеток, например, в нервной системе при боковом амиотрофическом склерозе (болезнь *Шарко*) и болезни *Альцхаймера*. Врождённая форма бокового амиотрофического склероза обусловлена мутацией гена Cu/Zn-супероксиддисмутазы 1. Продукт дефектного гена не способен ингибировать ИЛ-1β-конвертирующий фермент и образующийся ИЛ-1β воздействует на двигательные нейроны и вызывает их апоптоз.

Ликвидации аутоагрессивных Т-клеток в процессе развития тимуса или удаления лимфоцитов после реализации иммунного ответа; устранение клеток тка-

ней, подвергшихся воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов или естественных киллеров.

Старение (например, путём гормонозависимой инволюции клеток эндометрия и атрезии фолликулов яичников у женщин в менопаузе, ткани простаты и яичек у пожилых мужчин).

Трансфекция. Внедрение в клетку нуклеиновой кислоты вируса (например, при вирусном гепатите, миокардите, энцефалите, СПИДе).

Повреждение клетки. Воздействие на клетку агентов, повреждающих её, но не приводящих к некрозу (например, высокой температуры, радиации, цитостатиков, гипоксии). Увеличение интенсивности этих воздействий приводит как обычно к некрозу.

Опухолевый рост (апоптоз выявляется как при формировании опухолевого узла, так и при его деструкции).

Механизм апоптоза

При реализации апоптоза условно можно выделить четыре стадии (рис. 4-17).

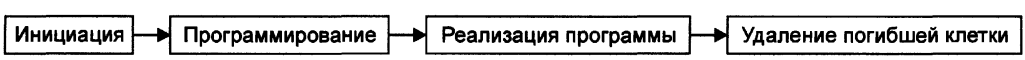


Рис. 4-17. Стадии апоптоза.

Стадия инициации

На этой стадии информационные сигналы рецептируются клеткой. Патогенный агент либо сам является сигналом, либо обусловливает генерацию сигнала в клетке и его проведение к внутриклеточным регуляторным структурам и молекулам (рис. 4-18).

Инициирующие апоптоз стимулы могут быть трансмембранными или внутриклеточными.

- Трансмембранные сигналы подразделяют на отрицательные, положительные и смешанные.
  - † Отрицательные сигналы: отсутствие или прекращение воздействия на клетку факторов роста, цитокинов, регулирующих деление и созревание клетки, а также гормонов, контролирующих развитие клеток.

    В норме действие названных выше групп БАВ на мембранные рецепторы обеспечивает подавление программы гибели клеток и нормальную их жизнедеятельность. Напротив, их отсутствие или снижение эффектов «освобождает» программу апоптоза. Так, для нормальной жизнедеятельности ряда нейронов необходимо постоянное наличие нейротрофических факторов. Их устранение или снижение эффектов на нервные клетки может привести к включению программы смерти нейрона.
  - † Положительные сигналы в итоге генерируют запуск программы апоптоза. Так, связывание ФНО (FasL) с его мембранным рецептором CD95 (Fas) активирует программу смерти клетки.

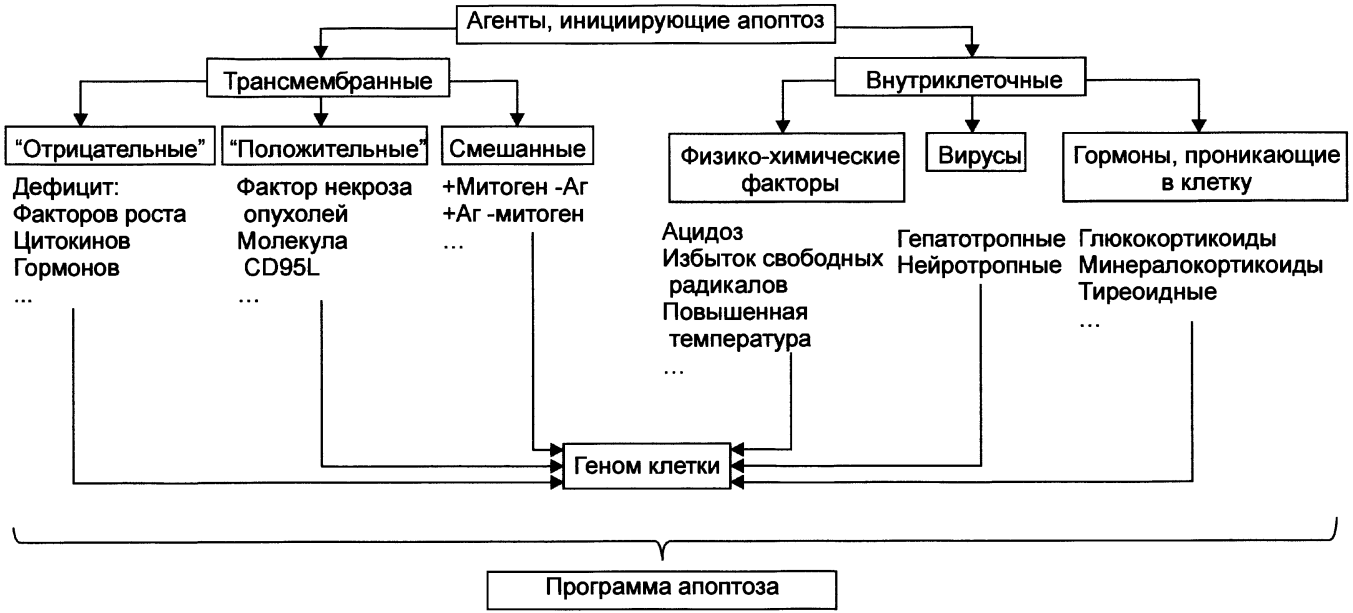


Рис. 4-18. Апоптоз: стадия инициации.

† Смешанные сигналы являются комбинацией воздействий сигналов первой и второй групп. Так, апоптозу подвергаются лимфоциты, простимулированные митогеном, но не проконтактировавшие с чужеродным Аг. Погибают и те лимфоциты, на которые воздействовал Аг, но не получившие других сигналов, например митогенного или от HLA.

- Среди внутриклеточных стимулов апоптоза зарегистрированы избыток H^+, свободные радикалы липидов и других веществ, повышенная температура, внутриклеточные вирусы и гормоны, реализующие свой эффект через ядерные рецепторы (например, глюкокортикоиды).

Стадия программирования

Стадия программирования (контроля и интеграции процессов апоптоза) представлена на рис. 4-19.

На этой стадии специализированные белки либо реализуют сигнал к апоптозу путём активации исполнительной программы (её эффекторами являются цистеиновые протеазы — каспазы и эндонуклеазы), либо блокируют потенциально летальный сигнал.

Выделяют два (не исключающих друг друга) варианта реализации стадий программирования: **1)** путём прямой активации эффекторных каспаз и эндонуклеаз (минуя геном клетки) и **2)** опосредованной через геном передачи сигнала на эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

Прямая передача сигнала осуществляется через адапторные белки, гранзимы и цитохром С.

- Адапторные белки. В качестве адапторного белка выступает, например, каспаза-8. Так реализуют своё действие цитокины Т-лимфоцитов-киллеров в отношении чужеродных клеток, ФНО и другие лиганды CD95.
- Цитохром С. Выделяясь из митохондрий, цитохром С вместе с белком Apaf-1 и каспазой-9 формирует комплекс активации (апоптосому) эффекторных каспаз. Каспаза-8 и каспаза-9 активируют эффекторные каспазы (например, каспазу-3), которые участвуют в протеолизе белков.
- Гранзимы. Эти протеазы выделяют цитотоксические Т-лимфоциты, протеазы проникают в клетки-мишени через цитоплазматические поры, предварительно сформированные перфоринами. Гранзимы активируют аспартатспецифические цистеиновые протеазы клетки-мишени, подвергающейся апоптозу.

Прямая передача сигнала наблюдается обычно в безъядерных клетках, например в эритроцитах.

Опосредованная передача сигнала подразумевает репрессию генов, кодирующих ингибиторы апоптоза, и активацию генов, кодирующих промоторы апоптоза.

Белки-ингибиторы апоптоза (например, продукты экспрессии антиапоптозных генов *Bcl-2, Bcl-XL*) блокируют апоптоз (например, путём уменьшения проницаемости мембран митохондрий, тем самым уменьшая вероятность выхода в цитозоль одного из пусковых факторов апоптоза — цитохрома С).

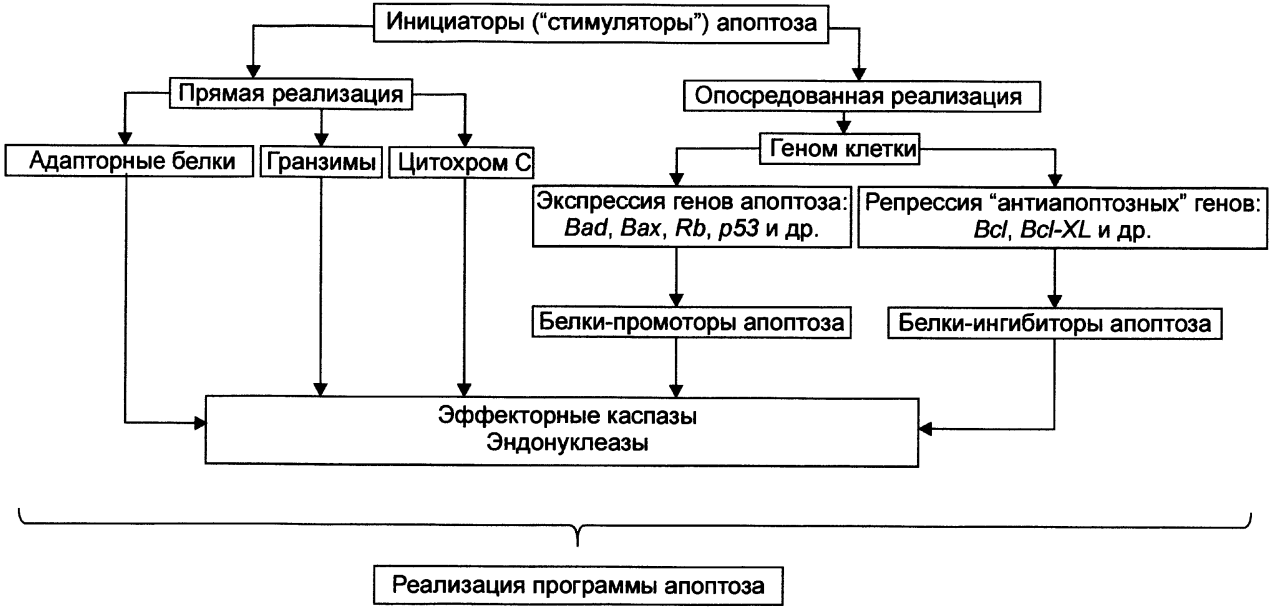


Рис. 4-19. Апоптоз: стадия программирования.

Белки-промоторы апоптоза (например, белки, синтез которых контролируется генами *Bad*, *Bax*, антионкогенами *Rb* или p^{53}) активируют эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

Стадия реализации программы

Стадия реализации программы апоптоза (исполнительная, эффекторная) состоит в собственно гибели клетки, осуществляемой посредством активации протеолитического и нуклеолитического каскадов (рис. 4-20).

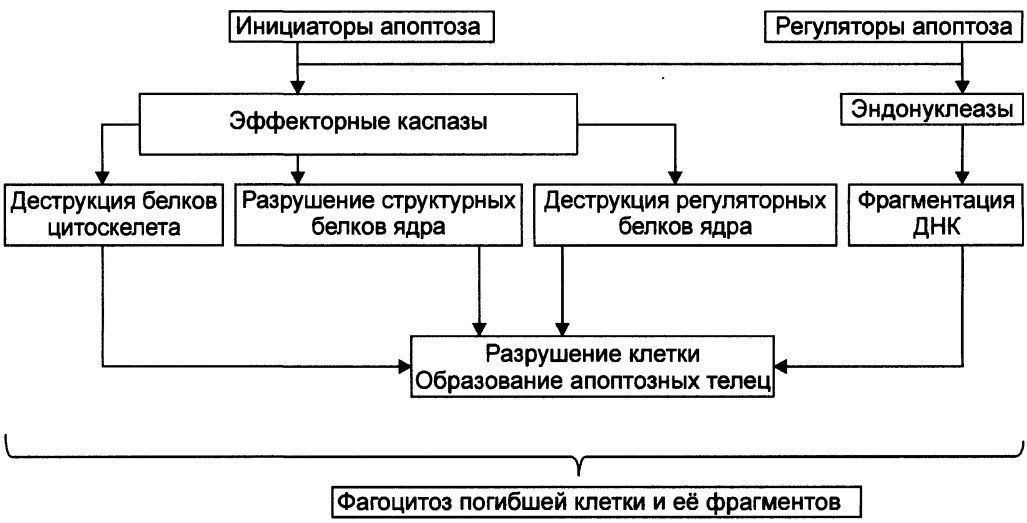


Рис. 4-20. Апоптоз: стадия реализации программы.

Непосредственными исполнителями процесса «умертвления» клетки являются Ca^{2+},Mg^{2+}-зависимые эндонуклеазы (катализируют распад нуклеиновых кислот) и эффекторные каспазы (подвергают протеолитическому расщеплению различные белки, в том числе белки цитоскелета, ядра, регуляторные белки и ферменты).

В результате разрушения белков и хроматина в процессе апоптоза клетка подвергается деструкции. В ней формируются и от неё отпочковываются фрагменты, содержащие остатки органелл, цитоплазмы, хроматина и цитолеммы — апоптозные тельца.

Стадия удаления фрагментов погибших клеток

На поверхности апоптозных телец экспрессируются лиганды, с которыми взаимодействуют рецепторы фагоцитирующих клеток. Фагоциты быстро обнаруживают, поглощают и разрушают апоптозные тельца. Благодаря этому содержимое разрушенной клетки не попадает в межклеточное пространство, а при апоптозе отсутствует воспалительная реакция. Этот признак отличает апоптоз от некроза, который сопровождается развитием перинекротического воспаления.

АДАПТАЦИЯ КЛЕТОК

Действие на клетку патогенных факторов сопровождается активацией (или включением) различных реакций и процессов, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий, а также обеспечивающих устойчивость клеток к повреждению. Совокупность этих реакций обеспечивает приспособление (адаптацию) клетки к изменившимся условиям её жизнедеятельности. В этой ситуации обязанность врача заключается в стимуляции защитных систем клетки (в том числе и при помощи ЛС).

ХАРАКТЕР ПОВРЕЖДЕНИЙ КЛЕТОК

Любое повреждение клетки вызывает в ней разной степени выраженности специфические и неспецифические изменения (рис. 4-21).

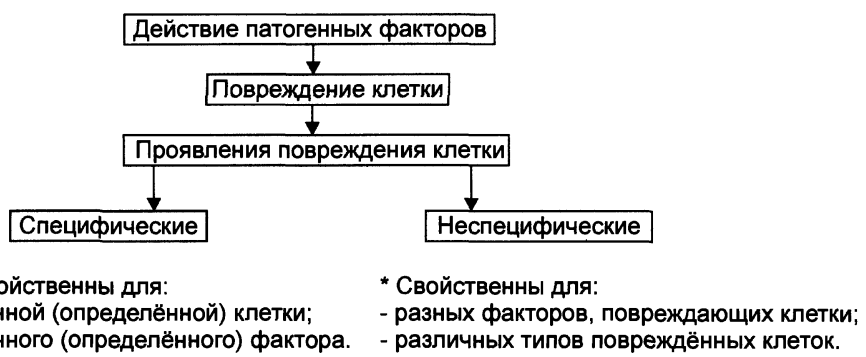


Рис. 4-21. Проявления повреждения клетки.

Специфические изменения клеток при повреждении

Специфические изменения клеток при повреждении характерны для данного патогенного фактора при действии его на различные клетки.

- **Осмотическое давление**. Повышение осмотического давления в клетке сопровождается её гипергидратацией, растяжением мембран и нарушением их целостности.
- **Разобщители**. Под влиянием разобщителей окисления и фосфорилирования (например, высших жирных кислот — ВЖК, Ca^{2+}) снижается или блокируется сопряжение этих процессов и уменьшается эффективность биологического окисления.
- **Гиперальдостеронемия**. Повышенное содержание в крови гормона коры надпочечников — альдостерона ведёт к накоплению в клетке Na^{+}.

Действие различных повреждающих агентов на определённые виды клеток вызывает специфические для этих клеток изменения.

Например, влияние разнообразных (химических, физических, биологических) патогенных факторов значительной силы на мышечные элементы сопровождается развитием контрактуры, на эритроциты — их гемолизом и выходом Hb.

Неспецифические изменения клеток при повреждении

Неспецифические (стереотипные, стандартные) изменения в клетках находят при альтерации различных видов клеток и действии на них широкого спектра патогенных агентов:

- гипоксии;
- ацидоза;
- чрезмерной активации свободнорадикальных и перекисных реакций;
- денатурации молекул белка;
- повышения проницаемости клеточных мембран;
- дисбаланса ионов и воды.

Выявление конкретного спектра выраженных в разной мере специфических и неспецифических изменений в клетках органов и тканей даёт возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени и масштабе повреждения, а также об эффективности (или неэффективности) применяемых для лечения медикаментозных и немедикаментозных средств. Например, по изменению активности в плазме крови относительно специфического для клеток миокарда МВ-изофермента КФК и содержания миоглобина в сопоставлении с динамикой таких неспецифических показателей, как $[K^+]$ (калий выходит из повреждённых кардиомиоцитов), изменения на ЭКГ, показатели сократительной функции различных регионов сердца, можно судить о степени и объёме повреждения сердца при его инфаркте.

Механизмы адаптации клеток к повреждению

Комплекс адаптивных реакций клеток условно подразделяют на внутриклеточные и межклеточные, или системные (рис. 4-22).

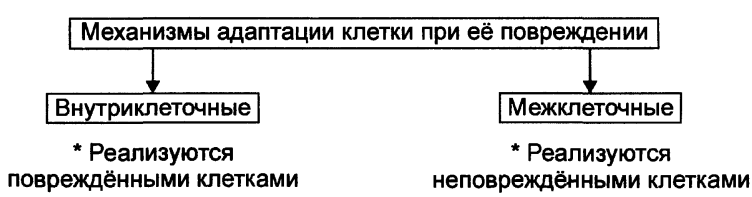


Рис. 4-22. Механизмы адаптации клетки при её повреждении.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

К внутриклеточным адаптивным механизмам относятся следующие реакции и процессы:

компенсация нарушений энергетического обеспечения клетки;
защита мембран и ферментов клетки;
уменьшение выраженности или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке;
устранение дефектов генетической программы клетки и механизмов её реализации;
компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов;
снижение функциональной активности клеток;
регенерация;
гипертрофия;
гиперплазия.

Компенсация энергетических нарушений

Механизмы компенсации нарушений энергетического обеспечения клетки приведены на рис. 4-23.

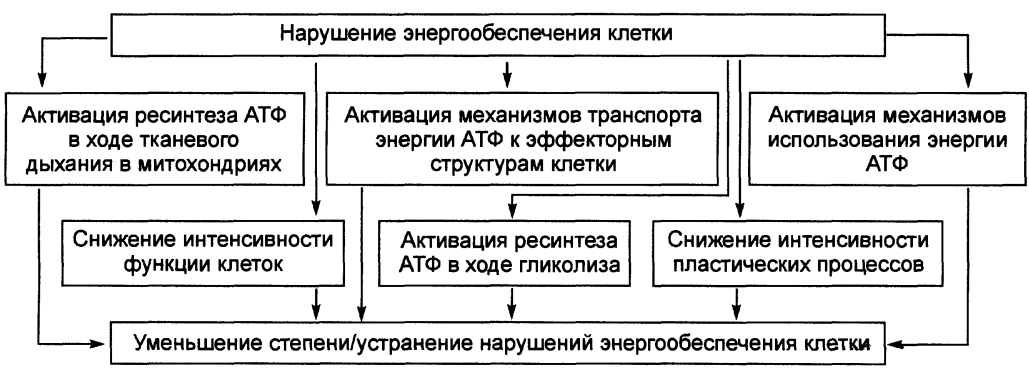


Рис. 4-23. Механизмы компенсации нарушений энергетического обеспечения клетки при её повреждении.

При повреждении клетки, как правило, в большей или меньшей мере повреждаются митохондрии и снижается ресинтез АТФ в процессе тканевого дыхания. Эти изменения служат сигналом для включения компенсационных механизмов:

- увеличения продукции АТФ в системе гликолиза;
- повышения активности ферментов, принимающих участие в процессах окисления и фосфорилирования (при слабой или умеренной степени повреждения клеток);

- активации ферментов транспорта энергии АТФ (аденинну клеотидтрансферазы, КФК);
- повышения эффективности ферментов утилизации энергии АТФ (АТФаз);
- ограничения функциональной активности клетки;
- снижения интенсивности пластических процессов в клетке.

Защита мембран и ферментов

Защиту мембран и ферментов клетки осуществляют указанные на рис. 4-24 механизмы.

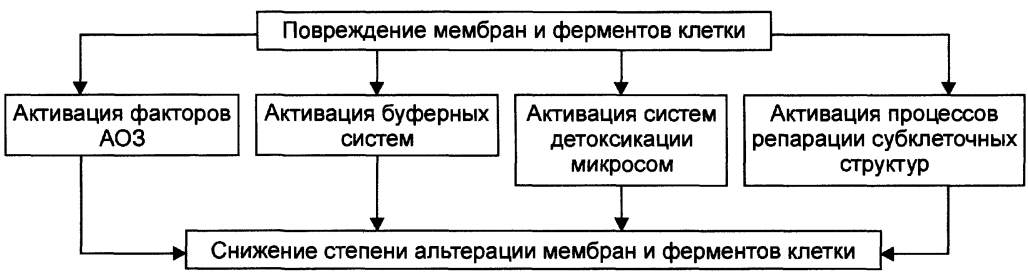


Рис. 4-24. Механизмы защиты мембран и ферментов клетки при её повреждении. АОЗ — антиоксидантная защита.

Ферменты антиоксидантной защиты (СОД, инактивирующая радикалы O_2^-; каталаза и глутатионпероксидазы, расщепляющие соответственно H_2O_2 и липиды) уменьшают патогенные эффекты свободнорадикальных и перекисных реакций.

Активация буферных систем клетки ведёт к уменьшению внутриклеточного ацидоза (следствие ацидоза — избыточная гидролитическая активность лизосомальных ферментов).

Повышение активности ферментов микросом (особенно ферментов эндоплазматической сети) усиливает физико-химическую трансформацию патогенных агентов путём их окисления, восстановления, деметилирования и т.д.

Дерепрессия генов имеет следствием активацию синтеза компонентов мембран (белков, липидов, углеводов) взамен повреждённых или утраченных.

Дисбаланс ионов и воды

Механизмы уменьшения выраженности или устранения дисбаланса ионов и воды в клетке приведены на рис. 4-25.

При этом ближайшими задачами являются следующие:

- активация процессов энергетического обеспечения ионных насосов;

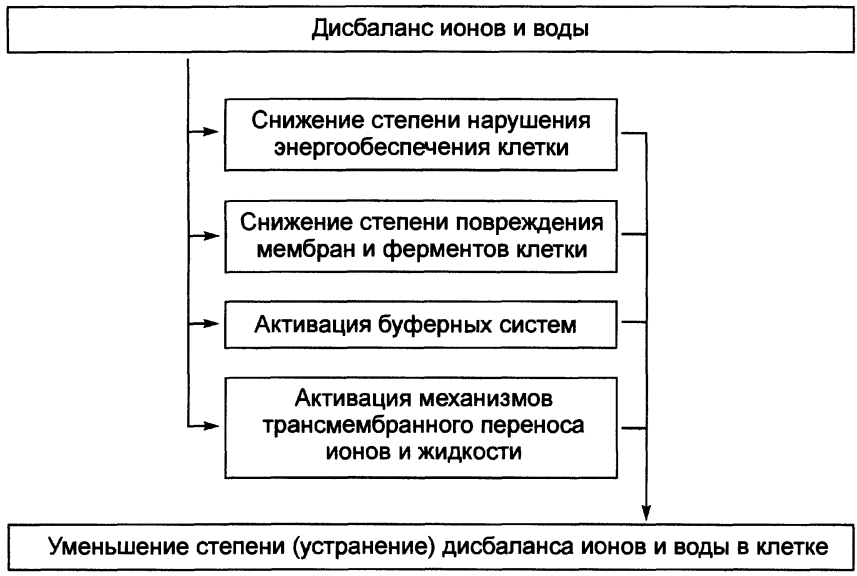


Рис. 4-25. Механизмы уменьшения степени (устранения) дисбаланса ионов и воды в клетке при её повреждении.

- повышение активности ферментов, принимающих участие в транспорте ионов;
- изменение интенсивности и характера метаболизма (например, усиление гликолиза сопровождается высвобождением K^+, содержание которого в повреждённых клетках уменьшено в связи с повышением проницаемости их мембран).
- нормализация внутриклеточных буферных систем (например, активация карбонатного, фосфатного, белкового буферов способствует восстановлению оптимального соотношения в цитозоле и трансмембранного распределения ионов K^+, Na^+, Ca^{2+} и др., в частности, путём уменьшения в клетке $[H^+]$).
- уменьшение дисбаланса ионов, в свою очередь, может сопровождаться нормализацией содержания и циркуляции внутриклеточной жидкости, объёма клеток и их органелл.

Генетические дефекты

Механизмы устранения дефектов генетической программы клетки и экспрессии генов представлены на рис. 4-26.

Устранение мелкомасштабных изменений в геноме осуществляют деметилазы. Они удаляют метильные группы и лигазы, устраняют разрывы в цепях ДНК, возникающие под действием ионизирующего излучения, свободных радикалов и др.

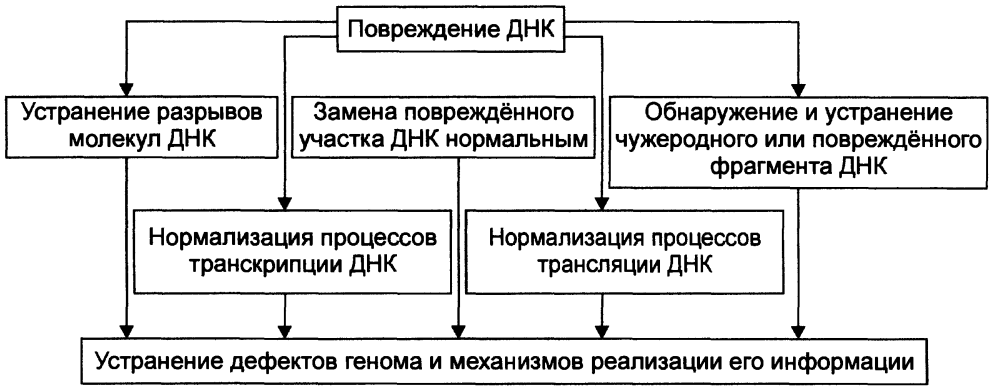


Рис. 4-26. Устранение дефектов генетической программы клетки и механизмы её реализации.

Особое значение имеет репарация ДНК, как эксцизионная, так и рекомбинационная.

Устранение нарушений механизмов реализации генетической программы клетки может нормализовать нуклео- и цитотомию, транскрипцию, трансляции и др.

Пример

Перепрограммирование синтезов происходит в порядке адаптации к постоянно действующему фактору. Многие важные для клетки белки кодируются несколькими генами, экспрессия которых приводит к появлению однотипных белков (например, коллагенов, актинов, глобинов, миозинов, кератинов и т.д.), отличающихся функциональными параметрами в рамках выполнения одинаковой физиологической функции (семейства коллагенов, актинов, глобинов и т.д.). Классическим примером такой адаптации являются миозины (перепрограммирование их синтезов изменяет контрактильные свойства мышечных волокон и кардиомиоцитов).

Механизмы регуляции внутриклеточных процессов

Реакции, компенсирующие нарушения механизмов восприятия клеткой регулирующих влияний, указаны на рис. 4-27.

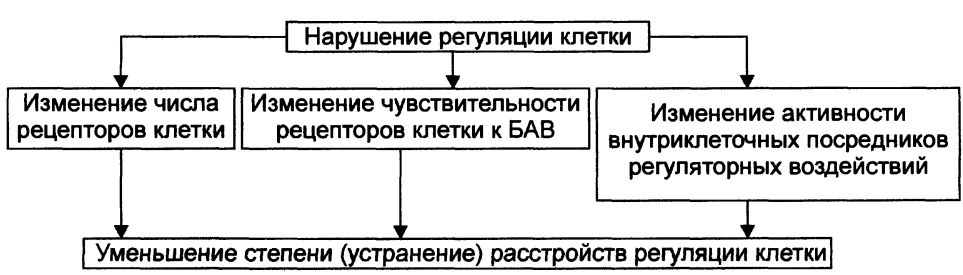


Рис. 4-27. Механизмы компенсации расстройств регуляции клетки при её повреждении.

Кроме того, в повреждённой клетке наблюдается коррекция контуров обратной связи в метаболических цепочках (например, концентрация конечных продуктов по принципу положительной или отрицательной обратной связи изменяет активность ферментов в начале цепочки.

Снижение функциональной активности клеток

Важным механизмом защиты клетки является снижение выраженности или полное прекращение выполнения клеткой её специфических функций. Это позволяет перераспределить ресурсы и тем самым увеличить возможности адаптации клетки для компенсации изменений, вызванных повреждающим фактором. При этом энергия, уходившая на выполнение специфической клеточной функции, позволяет клетке легче скомпенсировать изменения метаболизма, вызванные повреждающим фактором. В результате степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функции. К главным механизмам, обеспечивающим временное понижение функции клеток, можно отнести:

- уменьшение эффекторной импульсации от нервных центров;
- снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки;
- внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций;
- репрессию активности отдельных генов.

Стереотипные приспособительные изменения

Адаптация клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное, повторное или значительное повреждение ведёт к существенным структурным перестройкам в клетке, имеющим адаптивное значение. Такая адаптация к действию повреждающих факторов происходит путём стереотипных приспособительных изменений клетки или клеточной системы (атрофия, гипертрофия, гиперплазия, метаплазия, дисплазия). Например, в условиях хронического венозного застоя в печени кислородное голодание гепатоцитов сопровождается их атрофией. Процессы атрофии, гипертрофии, гиперплазии, а также регенерации рассмотрены в приложениях (см. «Справочник терминов»).

Белки теплового шока

При воздействии на клетку повреждающих факторов (изменения температуры, гипоксия, химические факторы, инфицирование вирусом и др.) происходит интенсификация синтеза белков теплового шока (HSP, от Heat Shock Proteins; по-другому, белки стресса). Это может защитить клетку от повреждений и предотвратить её гибель. Наиболее распространены HSP с M_r 70 000 (hsp70) и 90 000 (hsp90).

Механизм действия этих белков многообразен и состоит в регуляции сборки, свёртывания и развёртывания других белков. Таким образом белки стресса

предотвращают накопление в клетке белковых агрегатов. Примером повышенной резистентности, обусловленной белками теплового шока, могут служить опухолевые клетки, которые экспрессируют повышенный уровень HSP70, что защищает их от повреждения и гибели.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Для межклеточных (системных) механизмов адаптации к повреждению характерно взаимодействие клеток друг с другом. Такое взаимодействие осуществляется несколькими путями.

Пути взаимодействия

- Обмен метаболитами, местными БАВ — цитокинами, ионами.
- Реализация реакций системы ИБН.
- Изменения лимфо- и кровообращения.
- Эндокринные влияния.
- Нервные воздействия.

Примеры

- **Гипоксия**. Уменьшение содержания кислорода в крови (что приводит или может привести к повреждению клеток, прежде всего мозга) рефлекторно (через раздражение хеморецепторов) стимулирует активность дыхательного центра. В результате увеличивается объём альвеолярной вентиляции, что ликвидирует или уменьшает недостаток кислорода в крови и тканях.
- **Гипогликемия**. Повреждение клеток в условиях гипогликемии может быть уменьшено в результате увеличения выработки гормонов, способствующих повышению в плазме крови глюкозы (ГПК) и транспорта её в клетки: глюкагона, адреналина, глюкокортикоидов, соматотропного гормона (СТГ) и др.
- **Ишемия** какого-либо участка ткани, как правило, сопровождается увеличением притока крови к тканям по коллатеральным (обходным) сосудам.
- **Патогенные факторы антигенной природы** активируют иммунные механизмы защиты. Иммунная система с помощью фагоцитов, АТ и/или Т-лимфоцитов инактивирует эндо- и экзогенные Аг, способные повредить клетки организма.

В норме указанные выше и другие системы обеспечивают адекватное реагирование организма в целом на различные воздействия эндо- и экзогенного происхождения.

В патологии они участвуют в реализации механизмов защиты, компенсации и восстановлении повреждённых структур и нарушенных функций клеток, органов и тканей.

Повышение устойчивости к повреждению

Мероприятия и средства активного повышения устойчивости интактных клеток к действию патогенных факторов и стимуляции адаптивных механизмов при повреждении клеток приведены на рис. 4-28.

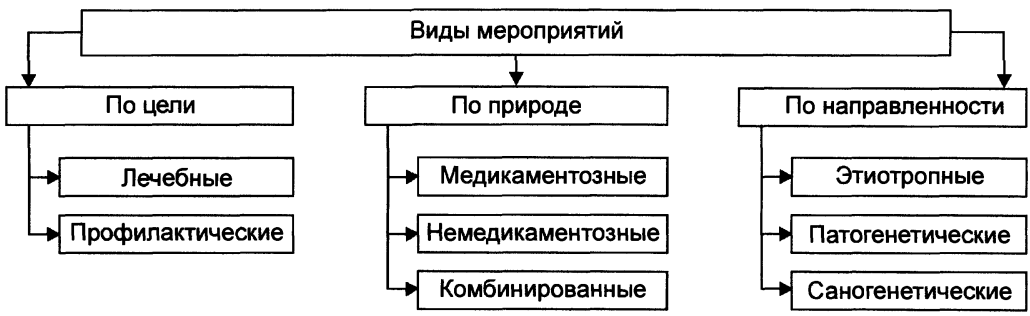


Рис. 4-28. Мероприятия по снижению степени (устранению) повреждения клеток.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Агенты, имеющие целью защиту интактных клеток от повреждения (профилактические) или стимуляцию адаптивных механизмов при их альтерации (лечебные), подразделяют на немедикаментозные, медикаментозные и комбинированные.

Немедикаментозные агенты

Немедикаментозные средства применяют главным образом с целью профилактики повреждения клетки.

Немедикаментозные средства повышают устойчивость клеток органов и тканей, а также организма в целом к ряду патогенных агентов.

Пример

Тренировка организма (по определённой схеме) умеренной гипоксией, стрессорными факторами, физическими нагрузками и охлаждением увеличивает резистентность к значительной гипоксии, ишемии, холоду, инфекционным агентам, ионизирующей радиации и другим агентам.

В связи с этим тренировку указанными и иными воздействиями применяют для профилактики повреждений клеток при различных болезнях, а также как один из методов стимуляции репаративных процессов. В основе увеличения резистентности клеток при тренировке лежит повышение надёжности и мощности регулирующих систем, механизмов энергетического и пластического обеспечения клеток, их компенсаторных, восстановительных и защитных реакций, репарации ДНК, механизмов синтеза белков, процессов формирования субклеточных структур и других изменений, обеспечивающих повышение резистентности клеток к повреждающим агентам.

Медикаментозные средства

Лекарственные средства (ЛС) применяют в основном для активации адаптивных механизмов после воздействия патогенного агента.

Большинство ЛС применяется с целью этиотропной или патогенетической терапии.

К числу основных воздействий, имеющих целью уменьшить силу патогенного действия на клетки и/или блокировать механизм развития патологического процесса, относят:

- снижение степени или устранение нарушений процессов энергетического обеспечения клеток;
- защиту их мембранного аппарата и ферментов;
- коррекцию и защиту механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объёма клеток;
- предотвращение повреждения генетического аппарата клетки;
- коррекцию механизмов регуляции и интеграции внутриклеточных процессов.

Комбинированные воздействия

Комбинированные воздействия дают наибольший эффект, как лечебный, так и профилактический.

Этиотропные, саногенетические и патогенетические воздействия

Этиотропные воздействия направлены на устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия патогенных факторов на клетки, а также на устранение условий, способствующих реализации этого действия.

Саногенетические мероприятия имеют целью активацию адаптивных механизмов (компенсации, защиты, восстановления и приспособления клеток) к изменившимся условиям.

Патогенетические воздействия направлены на разрыв звеньев механизма развития (патогенеза) патологического процесса.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Принципы патогенетической терапии направлены на коррекцию и защиту механизмов энергоснабжения клеток, защиту мембран и ферментов клеток, коррекцию и защиту механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объёма клеток, а также на предотвращение действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток, и коррекцию регуляторных влияний на клетки.

Коррекция и защита механизмов энергоснабжения клеток

Для коррекции и защиты механизмов энергоснабжения клеток применяют ЛС (табл. 4-4), обеспечивающие:

- увеличение транспорта в клетки и усвоения ими кислорода и субстратов биологического окисления (например, вещества, вызывающие расширение артериол, антигипоксанты, препараты, облегчающие трансмембранный перенос субстратов);
- защиту и активацию механизмов ресинтеза, внутриклеточного транспорта и усвоения энергии АТФ (например, антиоксиданты, мембраностабилизаторы, средства, стимулирующие метаболические процессы);
- снижение расхода энергии в клетках (например, средства, понижающие функциональную активность клеток или нагрузку на них, нейромедиаторы или блокаторы их действия, пептиды, ингибиторы активности кальциевых каналов).

Таблица 4-4. Принципы коррекции и защиты механизмов энергетического обеспечения клеток при их повреждении

Принципы	Цели	Примеры
Обеспечить транспорт O_2, субстратов метаболизма в клетки и интенсифицировать в них ресинтез АТФ	• Увеличить доставку кислорода, глюкозы, жирных кислот и других субстратов к клеткам	Ингаляция кислорода; глюкозо-инсулино-калиевая смесь
	• Облегчить и стимулировать трансмембранный перенос O_2 и субстратов метаболизма в клетки и митохондрии	Гиалуронидаза, карнитин
	• Стимулировать ресинтез АТФ в процессе гликолиза и тканевого дыхания	Антигипоксанты
Уменьшить расход энергии в клетках	Снизить уровень функции клеток	Препараты, блокирующие эффекты симпатико-адреналовой системы (адреноблокаторы) Вещества, тормозящие активность фосфодиэстераз Препараты, снижающие активность протеинкиназ Антагонисты кальция, гипотермия
Защитить ферменты и мембраны органелл, участвующих в ресинтезе, транспорте и утилизации энергии АТФ	См. табл. 4–5	См. табл. 4–5

Защита мембран и ферментов клеток

Для защиты мембран и ферментов клеток применяют средства (табл. 4-5), обеспечивающие:

Таблица 4-5. Защита мембран и ферментов клеток при повреждении

Цели	Примеры
Свободнорадикальные и липопероксидные реакции	
• Уменьшить образование свободных радикалов и токсичных продуктов перекисного окисления липидов путём:	
увеличения утилизации O_2 митохондриями и повышения сопряжённости окисления и фосфорилирования	Антигипоксанты Каротин (ретинол), рибофлавины
акцепции и детоксикации свободных радикалов	Антиоксиданты (СОД, токоферолы, маннитол)
разрушения и/или инактивации органических и неорганических перекисей	Глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, каталазы
Гидролазы	
• Снизить степень альтерации мембран и ферментов клеток	Антагонисты кальция Блокаторы фосфолипаз, липаз, протеаз (делагил, никотинамид и др.)
Мембраны лизосом	
• Предотвратить выход избытка гидролаз из лизосом	Мембраностабилизирующие препараты (глюкокортикоиды, НПВС) Антиоксиданты

- снижение интенсивности свободнорадикальных и перекисных реакций (антиоксиданты);
- стабилизацию мембран лизосом и предотвращение выхода из них гидролитических ферментов и активацию их (мембраностабилизирующие препараты);
- торможение активности гидролаз, разрушающих фосфолипиды и белки мембран (например, антиадренергические средства, ингибиторы кальциевых каналов и другие ЛС, прямо или опосредованно препятствующие активации гидролаз).

Коррекция и защита механизмов трансмембранного переноса, внутриклеточного распределения ионов и контроля объёма клеток

Для достижения этой цели применяют:

- ЛС, регулирующие транспорт ионов через клеточные мембраны (например, ингибиторы кальциевых каналов, регуляторы транспорта Na^+, K^+ и др.);
- ЛС, влияющие на активность Na^+, K^+-АТФазы (например, синтетические аналоги альдостерона, препараты строфантина);
- мембраностабилизаторы (например, хинидина сульфат, новокаинамид, глюкокортикоиды, производные фенотиазина, лидокаин);
- буферные растворы (например, бикарбонатный).

- осмотически активные растворы (например, маннитол, глюкоза, хлориды натрия или калия).

Устранение дисбаланса ионов в клетке, как правило, сопровождается нормализацией содержания в ней воды и не требует специального лечения. Однако при ряде заболеваний необходимы ЛС, уменьшающие общее содержание жидкости в организме, и в том числе внутриклеточной, например мочегонные средства (табл. 4-6).

Таблица 4-6. Принципы коррекции и защиты механизмов транспорта ионов и контроля объёма клеток

Цели	Примеры
Трансмембранный перенос и внутриклеточное распределение ионов	
Уменьшить потерю K^+ и накопления в клетках Na^+, Ca^{2+}, воды	Средства, регулирующие трансмембранный перенос K^+ и Na^+ (например, лидокаин, мекситил, строфантин, K^+-содержащие препараты и др.)
	Препараты, тормозящие транспорт Ca^{2+} через мембраны (антагонисты кальция)
	Осмотически активные и буферные растворы (бикарбонаты, фосфаты, маннитол, гипертонический раствор глюкозы)
Энергетическое обеспечение клеток	
См. табл. 4-4	См. табл. 4-4
Мембраны и ферменты клеток	
См. табл. 4-5	См. табл. 4-5

Предотвращение действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток

Для предотвращения действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток:

- проводят специальные организационные и гигиенические мероприятия (надевают спецодежду, экранизируют источники радиоактивного излучения);
- применяют ЛС, повышающие устойчивость клеток организма к действию мутагенных факторов, главным образом ионизирующего излучения. Эти вещества получили название радиопротекторов (радиозащитных или противолучевых препаратов). Радиопротекторы (в зависимости от их происхождения и механизма действия) подразделяют на биологические и фармакологические.

† Биологические радиопротекторы повышают радиорезистентность клеток организма за счёт активации неспецифических механизмов и снижения чувствительности клеток к мутагенным факторам. В связи с этим их применяют в основном с профилактической целью. В качестве биологических радиопротекторов используются витамины С, РР, гормоны, кофер-

менты, адаптогены (экстракты и настойки элеутерококка, женьшеня, китайского лимонника и др.).

† Фармакохимические радиопротекторы оказывают защитное действие благодаря стимуляции механизмов репарации ДНК, торможения репликации (когда структура ДНК максимально уязвима), а также инактивации продуктов свободнорадикальных и перекисных реакций. К числу широко применяемых фармакохимических радиопротекторов относятся аминотиолы (например, цистамин, пропамин), индолилалкиламины (мексамин, серотонин), биогенные амины (гистамин, тирамин, адреналин), полисахариды.

Обнаружению и устранению мутаций способствуют также воздействия, направленные на защиту мембран и ферментов клеток (см. табл. 4-4), в том числе ферментов репаративного синтеза ДНК.

Коррекция регуляторных влияний на клетки

Для коррекции регуляторных влияний на клетки применяют препараты гормонов, нейромедиаторов, циклических нуклеотидов и др. Методы и схемы их применения различны в зависимости от характера повреждения и развивающегося в связи с этим патологического процесса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ

Применение ЛС при различных болезнях и патологических процессах может сопровождаться существенными изменениями фармакокинетики (всасывания, распределения в органах и тканях, метаболизма и экскреции) и фармакодинамики (эффектов и механизмов действия). Эти обстоятельства требуют текущего контроля за характером и выраженностью действия ЛС и при необходимости — коррекции или изменения схем их применения.

Наиболее частые причины изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС при повреждении клеток — нарушения превращений препаратов в процессе метаболических реакций (**биотрансформация**) или в результате соединения с различными химическими группами и молекулами (**конъюгация**). Например, снижение активности ферментов микросом клеток, в частности печени, в которой трансформируются и инактивируются многие ЛС, может сопровождаться увеличением продолжительности или выраженности эффекта ЛС.

Нарушение превращений ЛС в повреждённых клетках может привести к разным последствиям:

- образованию соединений высокой токсической активности (например, фенетидина из фенацетина);
- изменению характера действия ЛС (например, метаболит антидепрессанта ипразина — изониазид обладает противотуберкулёзной активностью);
- накоплению (кумуляции) препарата в органах и тканях.

Существенным фактором, влияющим на эффекты ЛС, является изменение реактивных свойств клеток, повреждённых в результате болезни или патологического процесса. Так, эффекты дыхательных аналептиков (лобелина, цититона), проявляющиеся на фоне нормального дыхания или при умеренной гипоксии углублением и учащением дыхания, существенно снижаются по мере нарастания степени гипоксии. Более того, применение высоких доз этих средств на этапах, предшествующих клинической смерти, нередко вызывает угнетение дыхательного центра.

Повторное применение ЛС в условиях повреждения клеток при различных патологических процессах и заболеваниях может вызвать:

- повышение чувствительности к ЛС (сенсибилизация);
- ускорение привыкания к препарату (толерантность);
- формирование состояний, характеризующихся выраженным или даже непреодолимым желанием повторного приёма данного ЛС (лекарственная зависимость);
- развитие тяжёлых состояний как результат приёма ЛС (лекарственная непереносимость).

Некоторые ЛС оказывают действие лишь на изменённые или повреждённые клетки (например, сердечные гликозиды наиболее эффективны в условиях сердечной недостаточности; жаропонижающие средства оказывают более выраженное влияние при лихорадке). Это обусловлено тем, что действие указанных и некоторых других средств связано в основном с подавлением звеньев патогенеза, формирующихся при данном заболевании или патологическом процессе. Например, при сердечной недостаточности нарушается транспорт Ca^{2+} в кардиомиоциты. В этих условиях сердечные гликозиды, тормозя активность Na^+,K^+-АТФазы, препятствуют выходу Ca^{2+} из клеток, что способствует активации актомиозинового взаимодействия и как следствие — повышению сократительной функции миоцитов. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) тормозит или блокирует развитие лихорадки, снижая или подавляя активность циклооксигеназы (повышенную при лихорадке). В результате аспирин уменьшает образование Пг группы Е (ПгЕ), являющихся одним из медиаторов развития лихорадочной реакции.

ГЛАВА 5

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление — сложная реакция организма, развивающаяся в ответ на местное действие патогенных факторов. Воспалительная реакция направлена на локализацию, уничтожение и удаление из организма воспалительного (флогогенного) фактора, а также на ограничение и уменьшение последствий его патогенных эффектов на ткани и органы.

При воспалении разворачиваются процессы альтерации, реакции сосудистого русла, расстройства кровообращения, а также фагоцитоз и пролиферация клеток. Эффект флогогенного фактора, а также реализация некоторых реакций воспаления закономерно сопровождаются повреждением и даже гибелью клеток, неклеточных структур, отдельных регионов ткани и органов в очаге воспаления, расстройством жизнедеятельности организма в целом. Таким образом,

---

ВОСПАЛЕНИЕ —

- типовой патологический процесс;
- возникающий в ответ на действие патогенного фактора;
- характеризуется развитием как патологических, так и адаптивных реакций организма;
- направлен на локализацию, уничтожение и удаление из организма флогогенного фактора, а также на ликвидацию последствий его действия.

Терминология

Для обозначения воспаления в какой-либо ткани или органе используют их латинское или греческое название и добавляют терминологический элемент «ит» (в сочетании с греко-латинским названием ткани или органа — itis). Например, воспаление кожи — дерматит, пе-

чени — гепатит, почки — нефрит, оболочек мозга — менингит, миокарда — миокардит, стенки вены — флебит и т.д. Отдельные разновидности воспаления имеют специальные названия: воспаление лёгких — пневмония, локальное гнойное воспаление — абсцесс, разлитое гнойное воспаление — флегмона.

Этиология

Воспаление — результат взаимодействия организма с патогенными факторами различного генеза (причинами воспаления).

ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Классификация причин воспаления в зависимости от природы и происхождения флогогенного фактора приведена на рис. 5-1.

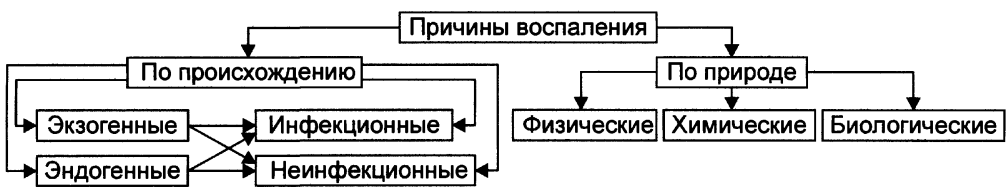


Рис. 5-1. Причины воспаления.

Природа флогогенного фактора

Природа флогогенного фактора может быть физической, химической и биологической.

Физические факторы. Наиболее частые физические факторы: механическая травма тканей, чрезмерно высокая или низкая температура, воздействие электрического тока или лучистой энергии, внедрение в ткань инородного тела и т.п.

Химические факторы: экзо- и эндогенные органические или неорганические кислоты и щелочи в высоких концентрациях; избыток в тканях органических соединений: продуктов метаболизма, экскретов, компонентов биологических жидкостей (молочной, пировиноградной и других кислот, а также их солей, жёлчи, мочи, мочевины, солей кальция и др.); ЛС, вводимые в ткани (в частности гипертонические растворы хлористого кальция, хлорида калия, натрия, карбонатов, камфора, некоторые витамины) и др.

Биологические агенты — одна из наиболее распространённых причин воспаления: инфекционные (вирусы, риккетсии, бактерии, а также одно- и многоклеточные паразиты, грибы); иммуноаллергические (комплексы Аг—АТ; антигенно- и генетически чужеродные структуры, например денатурированные белки или погибшие участки ткани; инфицированные вирусом или опухолевые клетки; аутоантитела); токсины насекомых, животных, растений.

Генез флогогенного фактора

В зависимости от происхождения флогогенные факторы подразделяют на экзогенные и эндогенные. В свою очередь, в каждой из этих групп выделяют инфекционные и неинфекционные агенты.

Экзогенные воспалительные факторы

Биологические агенты, инфекционно-паразитарные возбудители (бактерии, риккетсии, вирусы, паразиты, микоплазмы, патогенные грибы), токсины и яды растений, насекомых и животных.

Чужеродная плазма, сыворотка (например, при вакцинации) или цельная кровь; взвеси клеток; трансплантированные ткани или органы.

Эндогенные факторы

Биологические агенты (продукты деструкции повреждённых или погибших тканей, например, в результате их ушиба, ожога, отморожения или нарушения кровотока в них; активировавшаяся условно-патогенная микрофлора; иммуноаллергические комплексы Аг+АТ+комплемент и др.).

Эндогенные химические агенты (в частности продукты нормального или нарушенного метаболизма, если они не выводятся из организма с экскретами). Так, при почечной недостаточности в некоторых тканях накапливаются мочевая кислота и её соли, мочевина и другие продукты азотистого обмена, что сопровождается развитием воспаления — возникают бронхиты, пневмонии, гастриты, энтероколиты, дерматиты. При нарушении функции печени, расстройстве обмена жёлчных пигментов последние, а также другие компоненты жёлчи могут в избытке накапливаться в различных тканях, приводя к развитию в них воспаления.

Выраженность воспалительного эффекта флогогенных факторов зависит не только от его природы или происхождения, но и от интенсивности действия: чем она выше, тем, как правило, более остро протекает воспалительная реакция.

СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Возможность возникновения и характер развития воспаления определяются также и рядом условий, при которых реализуется действие причинного фактора. К числу наиболее значимых условий относят реактивность организма и регионарные особенности тканей.

Реактивность организма

Реактивность организма может быть нормальной, повышенной и пониженной.

Нормальная реактивность. При этом характер воспаления адекватен по выраженности, масштабу и другим особенностям течения фактору, вызвавшему его. В этом случае говорят о нормергическом течении воспаления.

Повышенная или качественно изменённая реактивность (например, при сенсибилизации аллергеном). В этих условиях часто наблюдается бурная воспалительная реакция со значительным повреждением тканей. Такой характер воспаления обозначают как гиперергический.

Пониженная реактивность (например, у детей первых месяцев и лет жизни; у лиц, перенесших хронические заболевания; у людей преклонного возраста). При этом воспалительная реакция может быть выражена незначительно. В таком случае её называют гипергической.

Регионарные особенности

Регионарные особенности тканей или органов, подвергшихся воздействию флогогенного агента, важны для возникновения и характера развития воспаления. Так, хроническая локальная травматизация тканей, дистрофические процессы, нарушения кровообращения, пониженная активность механизмов иммунной и неиммунной резистентности облегчают реализацию действия патогенного фактора и нередко усугубляют повреждение тканей в очаге воспаления.

Механизмы развития воспаления

Возникнув под влиянием повреждающего фактора, воспаление характеризуется развитием, как правило, более или менее стереотипного и динамичного комплекса изменений в очаге воспаления и в организме в целом. Вместе с тем (учитывая, что воспаление в большинстве случаев является звеном патогенеза разных болезней) характер и динамика воспалительных изменений при разных заболеваниях и у различных пациентов имеют специфику.

Компоненты воспаления

Закономерная динамика воспаления как типового патологического процесса определяется тем, что в основе его развития находится несколько общих и взаимосвязанных компонентов (например, альтерация, экссудация, фагоцитоз и пролиферация). Каждый из этих компонентов воспаления, в свою очередь, сложный динамический комплекс взаимозависимых реакций, процессов и факторов. Как правило, по ходу воспаления, преимущественно альтеративные изменения в очаге воспаления закономерно сменяются преимущественно экссудативными и далее — преимущественно пролиферативными фазами (стадиями) воспаления. Однако в большинстве случаев, особенно при значительной площади воспаления и/или при его хроническом течении, даже в соседних участках очага воспаления одновременно выявляются признаки различных компонентов воспалительной реакции — и альтерации, и экссудации, и пролиферации.

Определённая пространственная и временная мозаика этих компонентов в очаге воспаления обусловливает, с одной стороны, закономерный характер развития

и проявлений воспаления, а с другой — своеобразие его течения у каждого конкретного пациента.

Принято выделять следующие компоненты воспаления: альтерация, сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения, экссудация и эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз, пролиферация (рис. 5-2).

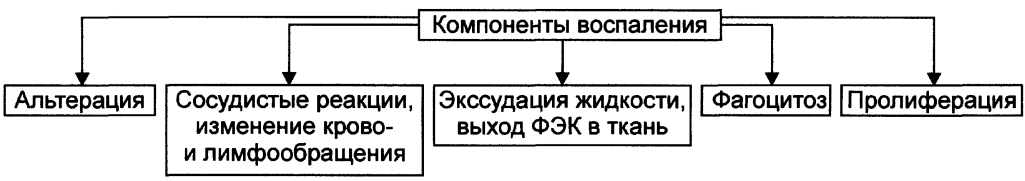


Рис. 5-2. Компоненты воспаления. ФЭК — форменные элементы крови.

Альтерация

Альтерация — первое и непосредственное следствие повреждающего действия флогогенного фактора и инициальное звено механизма развития воспаления.

Альтерация, как первичная, так и вторичная, — сложный комплекс изменений разных сторон жизнедеятельности клеток (рис. 5-3).

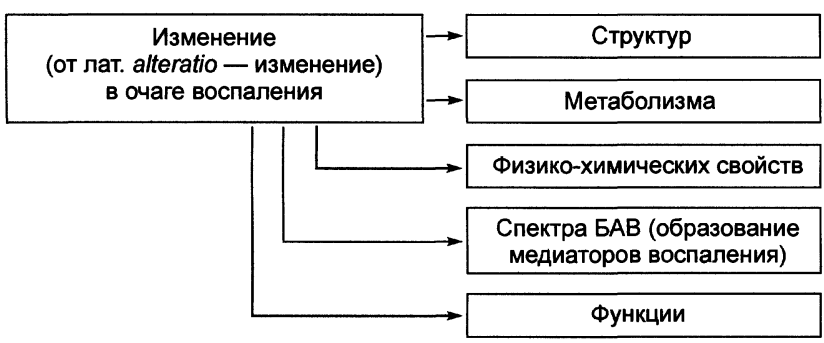


Рис. 5-3. Альтерация как компонент воспаления.

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ АЛЬТЕРАЦИЯ

В очаге воспаления выделяют зоны первичной и вторичной альтерации, их характеристики приведены в табл. 5-1 и подробнее рассмотрены ниже.

Зона первичной альтерации

Причина формирования: флогогенный фактор, действующий на ткань.

Локализация: место прямого контакта причины воспаления с тканью (эта зона — эпицентр очага воспаления).

Таблица 5-1. Характеристики зон первичной и вторичной альтерации в очаге воспаления

Зона первичной альтерации	Зона вторичной альтерации
Причина	
Флогогенный агент	Флогогенный агент; физико-химические, метаболические изменения в зоне первичной альтерации; действие медиаторов воспаления
Локализация	
Место непосредственного действия флогогенного агента	Периферия места действия флогогенного агента, регион вокруг зоны первичной альтерации
Механизмы формирования	
Повреждение и разрушение структур тканей, нарушение метаболизма (преобладание катаболизма), значительные физико-химические нарушения	Расстройства: нервной регуляции, аксонного транспорта трофических и пластических факторов, тонуса стенок сосудов и кровотока; действие медиаторов воспаления
Время начала формирования	
Сразу после действия флогогенного фактора	Через несколько секунд–минут после воздействия флогогенного фактора
Проявления	
Грубые, часто необратимые	Разной степени выраженности, как правило, обратимые

Основные механизмы

- Повреждение мембранных структур и внутриклеточных ферментов, а также структур межклеточного вещества.
- Расстройства энергетического обеспечения функций и пластических процессов в повреждённой ткани.
- Нарушения трансмембранного переноса и градиента ионов, соотношения их между собой, содержания жидкости внутри и за пределами клетки и в зоне альтерации в целом.

Проявления

- Расстройства функции повреждённых, но ещё жизнеспособных участков ткани вне зоны некроза.
- Некроз.
- Значительные физико-химические изменения.
- Различные формы дистрофии.

Время начала развития вышеуказанных изменений колеблется в широком диапазоне и определяется особенностями флогогенного фактора, ткани или органа, подвергшегося его воздействию, реактивности организма. Тем не менее первые изменения выявляются сразу после воздействия причины воспаления на ткань.

Зона вторичной альтерации

Причины

- Эффекты флогогенного агента (хотя за пределами эпицентра очага воспаления эффективность его патогенного воздействия значительно ниже).
- Влияние факторов, вторично формирующихся в зоне первичной альтерации в связи с образованием медиаторов воспаления, развитием метаболических, физико-химических и дистрофических изменений.

Локализация

- Частично в месте контакта флогогенного агента с тканью (там, где сила его воздействия была минимальной).
- В основном вокруг области первичной альтерации. Обычно площадь этой зоны значительно больше площади первичной.

Механизмы развития

- Расстройства местных механизмов нервной регуляции в связи с повреждением тел нейронов, нервных стволов и/или их окончаний, синтеза, накопления и высвобождения из них нейромедиаторов.
- Нарушение выброса нейромедиаторов (норадреналина, ацетилхолина и др.) из нервных терминалей симпатической и парасимпатической системы в очаге воспаления и стадийные изменения чувствительности тканей к нейромедиаторам в этом очаге.
- Расстройства аксонного транспорта трофических и пластических факторов (углеводов, липидов, белков, аденинуклеотидов, нуклеиновых кислот, БАВ, ионов и других агентов) от тел нейронов к соматическим клеткам.
- Стадийные изменения тонуса сосудов микроциркуляторного русла и в связи с этим — расстройства кровообращения
- БАВ, поступающие в зону вторичной альтерации из зоны первичной альтерации, а также образующие за пределами очага воспаления.

В совокупности эти изменения обусловливают расстройства обмена веществ, значительные физико-химические сдвиги в зоне вторичной альтерации, развитие различных видов дистрофий и даже некроза.

Проявления

- Изменения структуры клеток и межклеточного вещества тканей, обычно обратимые (например, признаки повреждения клеток, архитектуры ткани и др.).
- Расстройства метаболизма (выражается различными отклонениями в обмене веществ и развитии).
- Умеренные отклонения физико-химических параметров (например, pH, осмоляльности жидкости, температуры тканей, трансмембранного распределения ионов).

• Обратимые изменения функции тканей и органов.

Время начала формирования. Как следует из характеристики механизмов развития изменений в зоне вторичной альтерации, её формирование несколько сдвинуто во времени (секунды—минуты) по сравнению со сроками формирования зоны первичной альтерации.

Интенсивность формирования различных зон альтерации, выраженность изменений в них и соотношение их размеров существенно различаются и в каждом конкретном случае зависят от причины воспаления, структурных и функциональных особенностей ткани или органа, в котором развивается воспаление, реактивности организма и других условий.

Далее анализируется спектр изменений (морфология, метаболизм, медиаторы воспаления, изменения физико-химические и функциональные) в очаге воспаления. Механизмы, проявления и последствия этих изменений рассмотрены в основном для зоны вторичной альтерации. Это объясняется тем, что при большинстве форм воспаления именно эта зона доминирует как по занимаемой ею площади, так и по своему значению. Именно в этой зоне формируются и реализуются процессы, обеспечивающие локализацию, нейтрализацию, уничтожение и элиминацию флогогенного агента, а также ликвидацию последствий его патогенного воздействия.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Причины изменения структуры клеток и других гистологических элементов:

• в течение первых минут — прямое действие флогогенного фактора;

• на более поздних этапах и дополнительно к прямому эффекту флогогенного фактора — влияние вторичных причин: метаболических, физико-химических, микроциркуляторных и регуляторных расстройств.

Основные механизмы морфологических изменений:

• нарушения процессов энергетического обеспечения клеток;

• повреждение мембранного аппарата и ферментных систем;

• дисбаланс ионов и воды;

• нарушения местных (клеточных и органно-тканевых) механизмов регуляции.

Проявления

• Развивающиеся в тканях изменения весьма разнообразны: от минимальных структурных отклонений до деструкции и некроза.

• Структурные изменения наблюдаются как в паренхиматозных клетках, так и в строме тканей и органов.

• Существенную роль в потенцировании повреждения клеточных и неклеточных структур играют высвобождающиеся из лизосом и активирующиеся в очаге воспаления гидролазы: протеазы, липазы, фосфолипазы, эласта-

зы, коллагеназы и другие ферменты. Источником их являются как клетки самой повреждённой ткани, так и находящиеся в ней лейкоциты, а при септическом воспалении — и микроорганизмы.

- Для клеток при воспалительной альтерации характерны изменения в цитозоле, а также повреждение плазмолеммы и мембран органелл — митохондрий, лизосом, эндоплазматической сети, комплекса *Гольджи* и др. В связи с этим меняются их форма, размеры, число, а также функции органелл и клетки в целом.

ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

В очаге воспаления наблюдаются закономерные фазные изменения метаболизма. Их причины: действие флогогенного фактора и вторичные расстройства в ткани, выражающиеся в перестройке местных механизмов нервной и гуморальной регуляции, микроциркуляции, в формировании физико-химических сдвигов.

На начальном этапе воспаления в ткани (зоны не только первичной, но и вторичной альтерации) преобладают реакции катаболизма, затем — при развитии артериальной гиперемии и активации процессов пролиферации, — как правило, начинают доминировать анаболические реакции.

Конечный «смысл» изменений метаболизма заключается в энергетическом и пластическом обеспечении местных адаптивных реакций в очаге воспаления, направленных на локализацию, уничтожение и элиминацию флогогенного агента, а также на ликвидацию патогенных последствий его воздействия.

Углеводы

В очаге воспаления метаболизм углеводов претерпевает характерные изменения, выражающиеся в преобладании гликолиза и развитии ацидоза.

Причины

- Повреждения мембранного аппарата и митохондриальных ферментов, возникающие под действием как флогогенного агента, так и других факторов, активирующихся или образующихся в ходе воспалительной реакции вторично. К этим последним относятся свободные радикалы и перекисные соединения, вещества с детергентным действием (ВЖК, гидроперекиси липидов), гидролазы лизосом, избыток H^+ и других агентов.
- Избыток Ca^{2+}, оказывающий (наряду с жирными кислотами) существенное разобщающее действие на окислительное фосфорилирование.
- Увеличение в клетках уровня АДФ, АМФ и неорганического фосфата. Это активирует ключевые (лимитирующие) ферменты гликогенолиза и гликолиза. В связи с этим в очаге воспаления начинает возрастать удельный вес гликолитического ресинтеза АТФ.

Проявления

- Увеличение поглощения тканью кислорода при одновременном снижении эффективности окисления глюкозы в процессе тканевого дыхания.
- Активация гликогенолиза и гликолиза.
- Уменьшение уровня АТФ в ткани.
- Накопление избытка лактата и пирувата.

Последствия

- Образующаяся при гликолизе АТФ, хотя и в недостаточной мере, но тем не менее может обеспечить поддержание энергозависимых процессов в клетках, особенно транспорта ионов и сокращения мышц, сохранение жизнеспособности и жизнедеятельности гистологических элементов в очаге воспаления.
- Активация гликолиза сопровождается накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избытка промежуточных продуктов этого процесса, в том числе пировиноградной, молочной и других кислот, что ведёт к формированию метаболического ацидоза.
- На начальном этапе воспаления (когда многие митохондрии сохраняют свою структуру, а их ферменты — кинетическую активность) возобновление нормальной или близкой к ней оксигенации тканей сопровождается быстрым восстановлением эффективности тканевого дыхания, снижением интенсивности гликолиза и нормализацией энергетического обеспечения клеточных процессов.

Липиды

Обмен липидов в очаге воспаления характеризуется доминированием липолиза над реакциями их синтеза.

Причины

- Прямое повреждающее влияние флогогенного агента может привести к ферментативной и неферментативной деструкции мембранных фосфолипидов, ЛП, гликолипидов и других липидсодержащих соединений с высвобождением из них ВЖК, свободных липидов и образованием кетокислот.
- Основной механизм липолиза в очаге воспаления — интенсификация гидролиза липидов и их комплексов с другими веществами в результате повышенного высвобождения липаз и фосфолипаз из повреждённых клеток, а также из лейкоцитов, в большом количестве накапливающихся в очаге воспаления.

Помимо увеличения содержания липаз и фосфолипаз, в очаге воспаления отмечается значительное повышение их активности. Последнее связано с тем, что

оптимум каталитической активности большинства липаз и фосфолипаз наблюдается в кислой среде. А в очаге воспаления, как известно, быстро развивается метаболический ацидоз.

- Активация деструкции липидов за счёт интенсификации реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов. В очаге воспаления усиление липопероксидных процессов связано со снижением активности антиоксидантных ферментов, увеличением содержания прооксидантных агентов (катехоламинов, гистамина, серотонина, ионов железа, высвобождающихся при разрушении миоглобина, Hb, кининов и др.), а также повышением уровня субстратов перекисного окисления липидов, главным образом полиненасыщенных ВЖК: арахидоновой, линоленовой и др. Активация липопероксидации сопровождается образованием и накоплением избытка неметаболизируемых соединений (в частности, гидроперекисей липидов), дающих выраженный разрушающий эффект в отношении органических соединений.

Проявления

- Активация процессов липолиза и накопление продуктов липолиза.
- Торможение реакций синтеза липидов.
- Активация перекисного окисления липидов и накопление перекисей и гидроперекисей липидов.

Последствия

Последствия изменённого метаболизма липидов в очаге воспаления перечислены на рис. 5-4) и подробнее рассмотрены в тексте.

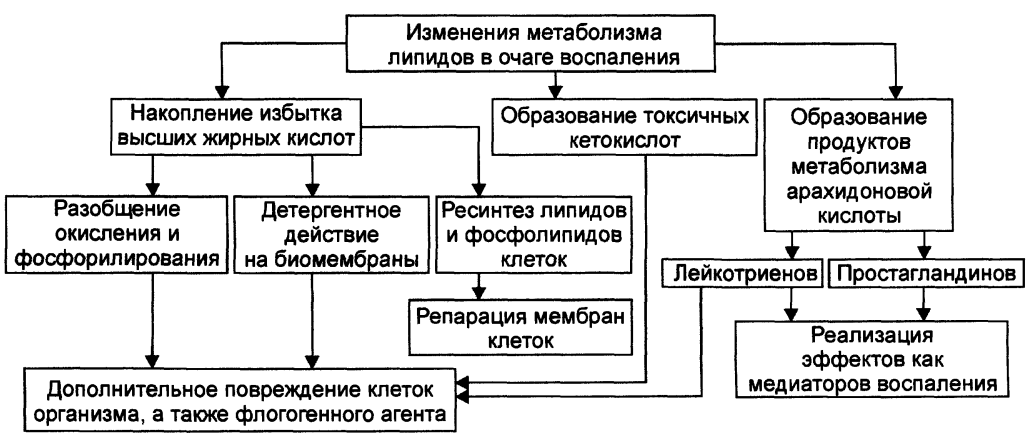


Рис. 5-4. Изменения метаболизма липидов в очаге воспаления.

- Активация лизосомальных, а также мембраносвязанных липаз и фосфолипаз приводит к отщеплению от липидов ВЖК и их накоплению. Последние дают в очаге воспаления существенный разобщающий эффект и снижают эффективность тканевого дыхания в митохондриях.

- Детергентное (разрушающее) действие ВЖК на клеточные мембраны сопровождается образованием сквозных каналов в мембранах и нерегулируемым транспортом по ним ионов, молекул органических и неорганических соединений как в клетку, так и из неё, что завершается, как правило, гибелью клетки.
- Накопление избытка токсичных кетокислот (ацетоуксусной, β-оксимасляной, β-кетоглутаровой и др.) является результатом нарушения окисления ВЖК в очаге воспаления. Эти кетокислоты обусловливают дополнительную альтерацию в очаге воспаления.
- Повреждение вышеуказанными факторами не только клеток организма, но и самого флогогенного агента, если в его состав входят липиды.
- Использование ВЖК для синтеза фосфолипидов мембран и ресинтеза цитоплазматических липидов. ВЖК при этом остаётся одним из основных энергоёмких субстратов биологического окисления.
- В ходе метаболизма арахидоновой кислоты образуются Пг и лейкотриены, обладающие многими регуляторными эффектами.

Белки

Обмен белков характеризуется преобладанием протеолиза над процессами протеосинтеза.

Главные причины

- Прямое патогенное действие флогогенного агента, в том числе ферментативный протеолиз.
- Массированное выделение из повреждённых паренхиматозных и стромальных клеток, а также из лейкоцитов протеолитических ферментов. Их активность значительна, так как каталитический оптимум большинства протеаз находится в кислом диапазоне pH (в очаге воспаления — метаболический ацидоз).
- Активация свободнорадикальных и перекисных реакций, сопровождающихся деструкцией ЛП и высвобождением из них белковых соединений, которые разрушаются и/или денатурируются.

Проявления

- Активация процессов протеолиза и накопление продуктов протеолиза.
- Торможение реакций протеосинтеза.
- Денатурация молекул белка (образование аутоантигенов).

Последствия

В очаге воспаления вследствие интенсификации реакций протеолиза и денатурации белков развиваются следующие процессы (рис. 5-5).

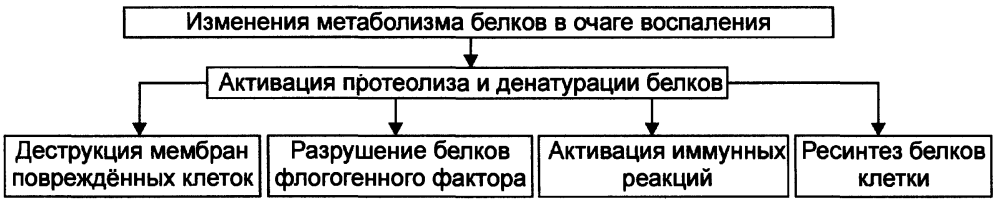


Рис. 5-5. Изменения метаболизма белков в очаге воспаления.

- Деструкция мембран клеток, повреждённых флогогенным фактором.
- Разрушение белковых структур и клеток флогогенного агента, когда им являются микроорганизмы, одно- и многоклеточные паразиты, а также белоксодержащие факторы (вирусы, АТ, комплексы Аг—АТ, токсины и другие соединения).
- Активация иммунных (в том числе иммунопатологических) реакций в связи с денатурацией белков как собственных погибших клеток, так и флогогенного агента. Включение клеточных и гуморальных механизмов иммунитета обеспечивает обнаружение, деструкцию и элиминацию антигенно-чужеродных структур.
- Продукты протеолиза служат субстратом синтеза новых клеточных компонентов взамен повреждённых.

Ионы и вода

Для ионов и воды характерны трансмембранный дисбаланс ионов, увеличение внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} и внеклеточного содержания K^+ и Mg^{2+}, гипергидратация клеток и отёк ткани в очаге воспаления.

Главные причины

- Прямое повреждающее действие флогогенного агента на мембраны клеток.
- Нарушения энергетического обеспечения селективного переноса катионов.
- Расстройства работы ионообменных механизмов (H^+-Ca^{2+}, Na^+-Ca^{2+}, H^+-K^+).
- Снижение кинетической активности катионзависимых мембранных АТФаз (Na^+,K^+-АТФазы, Ca^{2+},Mg^{2+}-АТФазы).
- Нарушения физико-химического состояния и микроструктуры клеточных мембран. Последнее проявляется:
  - † фазным увеличением или снижением степени «жёсткости», а следовательно, и проницаемости мембран для ионов;
  - † дефектами цитоскелета (микрофиламенты, микротрубочки, промежуточные нити, связанные со структурными элементами клеточных мембран);
  - † образованием микроразрывов (микробрешей, простейших транспортных каналов) в плазмолемме и мембранах клеточных органелл.

В совокупности эти изменения сопровождаются потерей клеткой K^+, Mg^{2+}, ряда микроэлементов и увеличением их концентрации на внешней поверхности клеточной мембраны. Одновременно с этим повышается внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+}, а также воды.

Проявления

- Нарушения распределения ионов по обе стороны плазмолеммы. При этом происходит потеря клеткой K^+, Mg^{2+}, микроэлементов и накопление их в межклеточной жидкости. В клетку же поступают Na^+, Ca^{2+} и некоторые другие ионы.
- Нарушения соотношения между отдельными ионами как в клетке, так и вне клетки в результате расстройства механизмов трансмембранного переноса ионов.
- Гипергидратация ткани в очаге воспаления в связи с высокой гидрофильностью накапливающихся в нём Na^+ и Ca^{2+}, а также продуктов гидролиза органических соединений.
- Высвобождение дополнительного количества катионов (K^+, Na^+, Ca^{2+}, железа, цинка) при гидролизе солей, распаде гликогена, белков и других органических соединений, а также клеточных мембран.
- Выход большого количества Ca^{2+} из повреждённых внутриклеточных депо (например, митохондрий и цистерн эндоплазматической сети и митохондрий).

Последствия

- Значительное увеличение осмотического давления внутри клеток, набухание клеток и их органелл, перерастяжение и разрыв мембран и в конце концов — гибель клеток.
- Расстройства формирования МП и ПД, стойкая деполяризация мембран возбудимых клеток (в особенности кардиомиоцитов), сочетающаяся со снижением их функций и болевой чувствительности в центре очага воспаления (в зоне первичной альтерации). По периферии воспалённой ткани (в зоне вторичной альтерации), как правило, регистрируются более или менее сниженный уровень деполяризации мембран, повышенная возбудимость клеток и высокая болевая чувствительность.

Названные выше механизмы дисбаланса ионов и воды действуют не только на клетки организма, но и на флогогенный фактор, что может привести к его повреждению.

Расстройства обмена веществ сопровождаются существенными и закономерными физико-химическими сдвигами в очаге воспаления.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Основные физико-химические изменения в очаге воспаления перечислены на рис. 5-6.

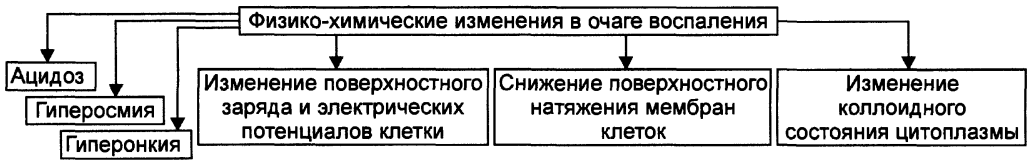


Рис. 5-6. Физико-химические изменения в очаге воспаления.

Ацидоз

Воспалительная реакция характеризуется увеличением $[H^+]$ и, соответственно, снижением pH в клетках и межклеточной жидкости — развитием ацидоза.

Причина

Причина метаболического ацидоза — накопление в очаге воспаления избытка недоокисленных соединений.

Механизмы развития метаболического ацидоза

- Образование большого количества «кислых» продуктов изменённого метаболизма вследствие:
  - † активации гликолиза, что сопровождается накоплением избытка молочной и пировиноградной кислот;
  - † усиления протеолиза и липолиза с накоплением аминокислот, ВЖК и КТ.
- Нарушение оттока из очага воспаления продуктов как нормального, так и нарушенного обмена веществ. Последнее особенно выражено в связи с замедлением оттока венозной крови и развитием стаза в очаге воспаления.
- Истощение щелочных буферных систем (бикарбонатной, фосфатной, белковой и др.) клеток и межклеточной жидкости, которые на начальном этапе воспаления нейтрализуют избыток кислых соединений.

Особенности изменения $[H^+]$ в очаге воспаления

- Чем острее протекает воспаление, тем более выражен ацидоз: из компенсированного он быстро трансформируется в некомпенсированный.
- Как правило, $[H^+]$ наибольшая в зоне первичной альтерации, она меньше в прилегающей к ней зоне вторичной альтерации и постепенно снижается по направлению к неповреждённой ткани.
- В отдельных участках интенсивной деструкции и аутолиза тканей, где накапливаются восстановленные органические и неорганические соединения, продукты промежуточного белкового распада (аммиак и его производные), может развиваться более или менее выраженный преходящий алкалоз. Однако в целом для очага воспаления характерен ацидоз.

Последствия ацидоза

Последствия метаболического ацидоза в очаге воспаления приведены на рис. 5-7.

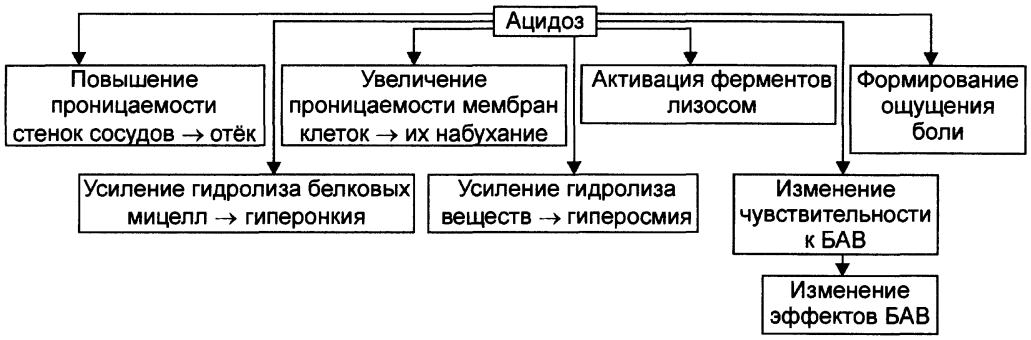


Рис. 5-7. Эффекты ацидоза в очаге воспаления.

- Повышение проницаемости клеточных мембран, в том числе плазмолеммы и лизосом, приводит к выходу гидролаз в цитозоль и межклеточное вещество.
- Активация лизосомальных ферментов сопровождается усилением деструкции клеточных и неклеточных структур в очаге воспаления.
- Повышение проницаемости стенок сосудов за счёт усиления неферментного и ферментного гидролиза компонентов межклеточного матрикса, включая базальные мембраны.
- Формирование ощущения боли в очаге воспаления в связи с раздражением и повреждением чувствительных нервных окончаний в условиях избытка H^+.
- Усиление гидролиза солей и органических соединений ведёт к повышению осмотического и онкотического давления, изменяет коллоидное состояние цитозоля.
- Изменения чувствительности рецепторных структур клеток (в том числе стенок микрососудов) к регуляторным факторам (гормонам, нейромедиаторам, другим БАВ) сопровождаются нарушениями регуляции тонуса сосудистой стенки. Так, на стадии альтерации в очаге воспаления, как правило, снижается чувствительность рецепторов к адреномиметикам (в частности, к норадреналину) и повышается к холиномиметическим агентам.

Гиперосмия

В очаге воспаления в большей или меньшей мере повышается осмотическое давление.

Причины

- Повышенное ферментативное и неферментное разрушение макромолекул (гликогена, гликозаминогликанов, протеогликанов и др.).
- Усиленный в условиях ацидоза гидролиз солей и соединений, содержащих неорганические вещества.

- Поступление осмотически активных соединений из повреждённых и разрушенных клеток.

Последствия

- Гипергидратация очага воспаления.
- Повышение проницаемости сосудистых стенок.
- Стимуляция эмиграции лейкоцитов.
- Изменение тонуса стенок сосудов и кровообращения в очаге воспаления.
- Формирование чувства боли.

Гиперонкия

Увеличение онкотического давления в воспалённой ткани — закономерный феномен.

Причины

- Увеличение концентрации белка в очаге воспаления в связи с усилением ферментативного и неферментного гидролиза пептидов.
- Повышение гидрофильности белковых мицелл и других коллоидов в результате изменения их конформации при взаимодействии с ионами.
- Выход белков (в основном альбуминов) из крови в очаг воспаления в связи с повышением проницаемости стенок микрососудов.

Последствия

Основное: развитие отёка в очаге воспаления.

Заряд и электрические потенциалы

Альтерация тканей при воспалении ведёт к нарушениям электрофизиологических процессов в клетках: изменению (как правило, снижению) поверхностного их заряда, а также к расстройствам электрогенеза в возбудимых клетках.

Причины

- Повреждение клеточных мембран.
- Нарушение энергообеспечения трансмембранного переноса ионов.
- Нарушения ионного баланса во внеклеточной жидкости.

Последствия

- Изменение порога возбудимости клеток.
- Колебание чувствительности клеток к действию БАВ (цитокинов, гормонов, нейромедиаторов и др.).

- Потенцирование миграции фагоцитов за счёт электрокинеза (см. рис. 5-20).
- Стимуляция кооперации клеток в связи со снижением величины отрицательного поверхностного их заряда, нейтрализацией его или даже перезарядкой (у повреждённых и погибших клеток внешняя поверхность цитолеммы заряжена положительно в связи с избытком на ней K^+, H^+ и других катионов).

Поверхностное натяжение биомембран

Уменьшение поверхностного натяжения клеточных мембран характерно для очага воспаления.

Основная причина

Значительное увеличение концентрации в очаге воспаления поверхностно-активных веществ (фосфолипидов, ВЖК, K^+, Ca^{2+} и некоторых других).

Последствия

- Облегчение подвижности клетки, поскольку уменьшение поверхностного натяжения плазмолеммы способствует образованию псевдоподий.
- Потенцирование адгезии клеток при фагоцитозе.
- Облегчение контакта фагоцитов и лимфоцитов при реализации реакций иммунитета или аллергии.

Коллоидное состояние цитозоля и межклеточного вещества

Изменения коллоидного состояния цитозоля и межклеточного вещества выявляются уже на начальном этапе воспаления.

Причины

Избыток H^+, K^+, Na^+, жирных кислот, пептидов, аминокислот, других метаболитов и БАВ — наряду с изменением степени гидратации цитоплазмы — приводит к облегчению переходов «гель ↔ золь». В наибольшей степени такая трансформация характерна для фагоцитов.

Основные механизмы

- Изменение степени полимеризации макромолекул (гликозаминогликанов, белков, протеогликанов и др.).
- Фазовые переходы микрофиламентов
  - † Переход цитозоля в состояние геля происходит при образовании из нитей F-актина упорядоченной структуры (актиновая решётка). Такая структура формируется при перекрестном соединении нитей актина с участием актинсвязывающих белков и при низкой концентрации Ca^{2+}.
  - † При увеличении в цитозоле содержания Ca^{2+} процесс формирования актиновой решётки подавляется, цитоплазма приобретает состояние золя.

Последствия

Потенцирование миграции фагоцитов из сосудов в очаг воспаления и далее — к объекту фагоцитоза.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Образование и реализация эффектов БАВ — одно из ключевых звеньев воспаления. БАВ обеспечивают закономерный характер развития воспаления, формирование его общих и местных проявлений, а также исходы воспаления. Именно поэтому БАВ нередко именуют как «пусковые факторы», «организаторы», «внутренний двигатель», «мотор» воспалительной реакции, «медиаторы воспаления».

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ — БАВ,

- образующиеся при воспалении,
- обеспечивающие закономерный характер его развития и исходов,
- формирование его местных и общих признаков.

Все медиаторы воспаления или их неактивные предшественники образуются в различных клетках организма. Тем не менее их подразделяют на клеточные и плазменные (рис. 5-8).

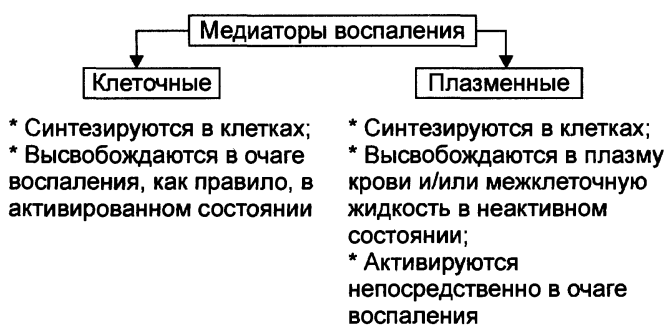


Рис. 5-8. Виды медиаторов воспаления.

Клеточные медиаторы высвобождаются в очаге воспаления уже в активированном состоянии непосредственно из клеток, в которых они синтезировались и накопились.

Плазменные медиаторы образуются в клетках и выделяются в межклеточную жидкость, лимфу и кровь, но не в активном состоянии, а в виде предшественников. Эти вещества активируются под действием различных промоторов преимущественно в плазме крови. Они становятся физиологически дееспособными и поступают в ткани.

Чёткую границу между клеточными и плазменными медиаторами воспаления удаётся провести далеко не всегда. Предложено множество классифи-

каций медиаторов воспаления. Все они содержат в качестве классифицирующих несколько критериев. Поэтому рассматриваемые далее медиаторы воспаления подразделены на группы и подгруппы в соответствии со сложившимися на момент написания учебника представлениями по этому вопросу. Некоторые пояснения приводятся в тексте этого раздела, а также в статьях «Цитокины», «Хемокины», «Факторы», «Интерлейкины», «Интерфероны», «Лейкоциты», «Макрофаги», «Тромбоциты» (см. «Справочник терминов»).

КЛЕТОЧНЫЕ МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

К клеточным медиаторам воспаления (рис. 5-9) относят биогенные амины, нейромедиаторы, нейропептиды, цитокины, множество секретируемых лейкоцитами агентов — лейкокины, а также оксид азота, производные ВЖК и липидов (липидные медиаторы), нуклеотиды и нуклеозиды.

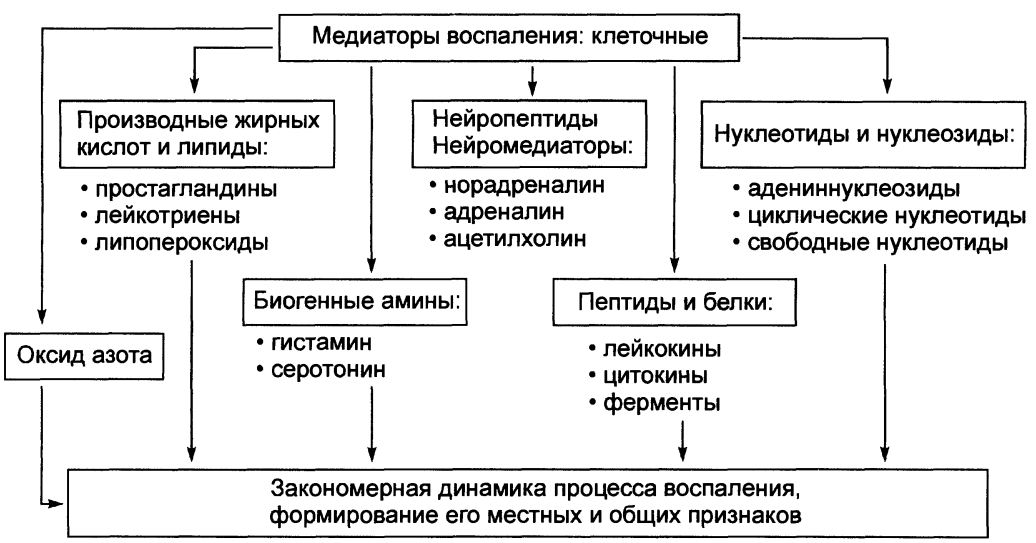


Рис. 5-9. Основные классы клеточных медиаторов воспаления.

Биогенные амины

Из биогенных аминов к медиаторам воспаления относят гистамин, серотонин, адреналин и норадреналин.

Гистамин

Основными источниками гистамина являются базофилы и тучные клетки. Действие гистамина опосредуют H_1- и H_2-рецепторы на клетках-мишенях.

H_1-рецепторы активируют малые дозы гистамина.

Эффекты их активации: ощущения боли, жжения, зуда, напряжения.

H_2-рецепторы активируются гистамином в высокой концентрации.

Эффекты их возбуждения: изменения синтеза Пг, потенцирование образования циклических нуклеотидов, повышение проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла (особенно венул), активация миграции макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов в очаг воспаления, сокращение ГМК.

Промежуточные дозы гистамина активируют оба вида рецепторов. Это сопровождается значительным расширением артериол и развитием в очаге воспаления артериальной гиперемии, снижением порога возбудимости и повышением чувствительности тканей, в том числе болевой.

Серотонин

Источниками серотонина являются тромбоциты, тучные клетки, нейроны, энтероэндокринные клетки. В очаге воспаления серотонин повышает проницаемость стенок микрососудов, активирует сокращение ГМК венул (что способствует развитию венозной гиперемии), приводит к формированию чувства боли, активирует процессы тромбообразования.

Адреналин и норадреналин

Эффекты норадреналина в очаге воспаления являются в основном результатом его действия на клетки как нейромедиатора симпатической нервной системы (его прямые метаболические эффекты — в отличие от адреналина — сравнительно мало выражены).

Нейромедиаторы

Из нейромедиаторов при развитии воспалении важную роль выполняют катехоловые амины и ацетилхолин.

Катехоловые амины

Норадреналин и адреналин синтезируются из тирозина в нейронах головного мозга, симпатической нервной системы, а также в хромаффинных клетках параганглиев и мозгового вещества надпочечников. Эффекты адреналина и норадреналина реализуются через α- и/или β-адренорецепторы.

- **Источники** в очаге воспаления
  - † Норадреналин выделяется из окончаний нейронов симпатической нервной системы.
  - † Катехоламины надпочечникового происхождения поступают к тканям (в том числе в очаге воспаления) с кровью.
- **Эффекты**
  - † Активация гликолиза, липолиза, липопероксидации.
  - † Увеличение транспорта Ca^{2+} в клетки.
  - † Сокращение ГМК стенок артериол, уменьшение просвета артериол и развитие ишемии.

† Регуляция эмиграции лейкоцитов из сосудов в ткань и течения фагоцитарной реакции.

Ацетилхолин

Ацетилхолин синтезируется в нейронах из холина и ацетилкоэнзима А при участии холинацетилтрансферазы, выделяется из окончаний нейронов парасимпатической нервной системы и реализует свои эффекты через холинорецепторы.

• **Эффекты**

† Снижение тонуса ГМК артериол, расширение их просвета и развитие артериальной гиперемии.

† Регуляция процессов эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления.

† Стимуляция фагоцитоза.

† Активация пролиферации и дифференцировки клеток.

Пептиды и белки

Нейропептиды

Из нейропептидов при развитии воспалении важную роль выполняет вещество Р (см. в «Справочнике терминов» статьи «Вещество» и «Тахикинины»).

Цитокины

Цитокины играют важную роль в защитном ответе организма (в том числе иммунном, аллергическом и при воспалении), регулируют дифференцировку, пролиферативную активность и экспрессию фенотипа клеток-мишеней. К цитокинам отнесены факторы роста, интерлейкины (ИЛ), факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, интерфероны (ИФН), хемокины и некоторые другие. *Общий современный термин для всего класса* — «цитокин», *устаревшие наименования подклассов*: «лимфокины» и «монокины».

Интерлейкины

ИЛ — вещества белковой природы, синтезирующиеся множеством клеток (в том числе моноцитами, макрофагами и лимфоцитами). В очаге воспаления ИЛ (особенно ИЛ 1–4, 6 и 8) регулируют взаимодействие лейкоцитов между собой и с другими клетками.

• **Эффекты**

† Хемотаксис лейкоцитов.

† Активация захвата и внутриклеточной деструкции объекта фагоцитоза.

† Стимуляция синтеза Пг клетками эндотелия.

† Активация адгезивной способности эндотелиоцитов.

† Стимуляция пролиферации и дифференцировки различных клеток.

† Потенцирование микротромбообразования.

† Развитие лихорадки.

Интерфероны

ИФН — гликопротеины, вырабатываемые различными клетками и имеющие антивирусную активность. В очаге воспаления ИФН стимулируют фагоцитоз, активируют цитотоксическую активность лейкоцитов, регулируют иммунные и аллергические процессы.

Хемокины

Хемокины — низкомолекулярные секреторные пептиды, в первую очередь регулирующие перемещения лейкоцитов. Значение хемокинов для иммуногенеза, иммуномодуляции, воспаления и патогенеза исключительно велико (подробнее см. статью «Хемокины» в «Справочнике терминов»).

Лейкокины

Лейкокины — общее название для различных БАВ, образуемых лейкоцитами, но не относящихся к иммуноглобулинам (Ig) и цитокинам. С функциональной точки зрения лейкокины — местные медиаторы воспалительной реакции. К группе лейкокинов относятся белки острой фазы, катионные белки, а также фибронектин и некоторые другие выделяемые разными лейкоцитами химические вещества, имеющие значение для патогенеза воспаления.

Белки острой фазы

Белки острой фазы (см. статью «Белки острой фазы» в «Справочнике терминов») и компонент комплемента C3 (субстрат в реакции активации комплемента, подробнее см. статью «Комплемент» в «Справочнике терминов») — важные факторы патогенеза воспаления. Расщепление C3 его конвертазой сопровождается образованием большой группы белков, обладающих высокой хемотаксической способностью и свойством стимулировать выход гранулоцитов из костного мозга.

Катионные белки

Катионные белки образуются в гранулоцитах (главным образом в нейтрофилах) и хранятся в их гранулах. Катионные белки несут на поверхности белковой мицеллы значительный положительный заряд (отсюда их название — «катионные белки»).

- **Эффекты**

† **Высокая неспецифическая бактерицидная активность.** Благодаря положительному заряду катионные белки легко контактируют с отрицательно заряженной внешней мембраной микробов. Это расстраивает трансмембранные процессы, в связи с чем структура оболочки микроорганизмов нарушается, повышается её проницаемость, резистентность микроба резко снижается. При наличии в окружающей среде гидролитических белков, активных форм кислорода, свободных радикалов микробная клетка быстро лизируется.

† Повышение проницаемости стенок микрососудов (катионные белки действуют как сигнал для выброса гистамина).

† Стимуляция эмиграции лейкоцитов.

† Стимуляция контакта нейтрофилов и макрофагов с микробами и другими объектами фагоцитоза.

Фибронектины

Фибронектины синтезируются многими клетками, в том числе мононуклеарными фагоцитами, фибробластами и тучными клетками.

• **Эффекты**

† Опсонизация объектов фагоцитоза.

† Фиксация объекта фагоцитоза на поверхности фагоцитов.

† Продукты гидролиза фибронектинов обладают высокой хемотаксической активностью.

Ферменты

В очаге воспаления обнаруживаются ферменты всех основных групп (гидролазы, трансферазы, лиазы, синтетазы, оксидоредуктазы и др.). Эти ферменты участвуют в формировании всех компонентов воспаления: альтерации, сосудистых реакций, экссудации, фагоцитоза, пролиферации.

Источники ферментов

• Эндогенные: высвобождение ферментов из собственных клеток повреждённой ткани и лейкоцитов организма.

• Экзогенные: ферменты микроорганизмов, грибов, паразитов, клеток трансплантата, т.е. генетически чужеродные клеточные агенты.

Биологическая роль ферментов в очаге воспаления

• Регуляторы метаболизма (киназы, дегидрогеназы, АТФазы, ДНК-полимеразы и др.).

• «Генераторы» медиаторов воспаления (кининогеназы, аминопептидазы, С3-конвертаза, гистидиндекарбоксилаза, тирозингидроксилаза).

• Регуляторы проницаемости клеточных мембран (протеазы, липазы, фосфолипазы, лизоцим).

• Инициаторы повышения проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла (гиалуронидаза, эластаза, коллагеназа).

• «Санитары», обеспечивающие разрушение собственных (погибших и повреждённых), а также чужеродных клеток (микробов, паразитов, опухолей, трансплантата, вируссодержащих клеток) путём экзо- или эндоцитоза (фагоцитоза).

• «Строители», участвующие в реакциях синтеза органических соединений, клеточных и неклеточных структур (РНК- и ДНК-синтетазы, лигазы, гликогенсинтетазы, полимеразы, синтетазы холестерина и ВЖК, аминоацилсинтетазы и др.).

Оксид азота

Оксид азота (эндотелием освобождаемый фактор вазодилатации) — важный медиатор воспаления (см. статью «Фактор» в «Справочнике терминов»).

Липидные медиаторы воспаления

Липидными медиаторами воспаления называют производные арахидоновой кислоты — простагландины, тромбоксаны и лейкотриены, обладающие вазо- и бронхоактивными свойствами. Из мембранных фосфолипидов образуется также фактор активации тромбоцитов (PAF) — наиболее сильный спазмоген. К этой же группе относят продукты перекисного окисления липидов — липопероксиды.

Арахидоновая и линолевая кислоты входят в состав фосфолипидов клеточных мембран, откуда и освобождаются под влиянием фосфолипаз. Дальнейшие превращения этих кислот происходят либо по циклооксигеназному, либо по липооксигеназному пути (рис. 5-10).

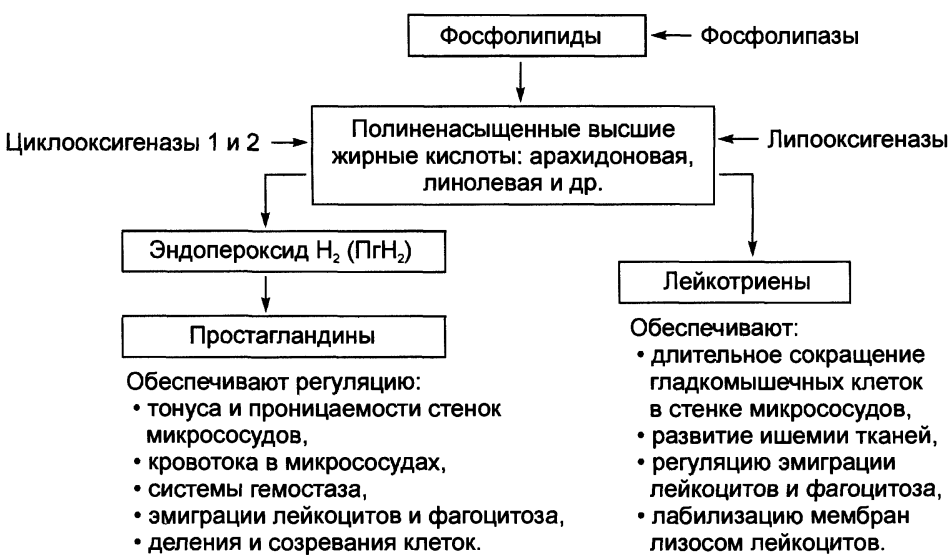


Рис. 5-10. Образование и эффекты простагландинов и лейкотриенов.

Лейкотриены образуются по липооксигеназному пути.

Эйкозаноиды [например, $ПгF_{2\alpha}$, $ПгE_2$, $ПгD_2$, $ПгI_2$ (простациклин), тромбоксан A_2] образуются по циклооксигеназному пути.

Циклооксигеназы

- На первом этапе из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназ формируется эндопероксид H_2 ($ПгH_2$), а в результате дальнейших реакций и другие эйкозаноиды.

- Циклооксигеназа 1 — фермент конститутивного синтеза, постоянно экспрессируемый в тромбоцитах, эндотелии, желудке, почке и других органах.
- Циклооксигеназа 2 — индуцибельный фермент, экспрессию которого в очаге воспаления запускают провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1β).

Простагландины

Основные источники Пг в очаге воспаления: тромбоциты, активированные лейкоциты, клетки эндотелия, тучные клетки.

Эффекты. Пг участвуют в формировании всех компонентов и многих проявлений воспаления. Наиболее выражено их влияние на:

- тонус стенок микрососудов (артериол, прекапилляров, капилляров, венул);
- адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов (поэтому важна роль Пг в регуляции кровоснабжения тканей при воспалении, эмиграции в очаг воспаления лейкоцитов и фагоцитоза);
- образование других медиаторов воспаления;
- состояние системы гемостаза;
- проницаемость стенок микроциркуляторного русла;
- развитие лихорадки.

Пг весьма мобильны: они синтезируются в течение короткого промежутка времени, разные Пг оказывают различные эффекты и быстро инактивируются. Именно поэтому Пг способны как потенцировать, так и подавлять воспалительную реакцию.

- Такой различный эффект разных Пг позволил выделить Пг группы циклопентенонов ($ПгF_{2g}$, $ПгA_1$, $ПгD_2$), образующихся только под влиянием циклооксигеназы 2; циклопентеноновые Пг подавляют воспалительную реакцию и способствуют заживлению ран.
- В то же время $ПгE_2$, $ПгI_2$ и другие Пг, образующиеся под влиянием и циклооксигеназы 1, и циклооксигеназы 2, оказывают выраженный эффект на развитие воспалительной реакции.

Лейкотриены

Лейкотриены — продукты липооксигеназного превращения арахидоновой кислоты в лейкоцитах, тучных клетках и в меньшей мере — в других клетках.

Эффекты

- Спазмогенное действие (на ГМК стенок сосудов, а также бронхиол и кишечника) не вызывает тахифилаксии, в связи с чем длительность эффекта лейкотриенов весьма велика. Спазм микрососудов, особенно артериол, в очаге воспаления приводит к развитию ишемии.
- Положительный хемотаксический эффект по отношению к фагоцитам.
- Повышение проницаемости мембран.

Продукты свободнорадикального перекисного окисления липидов

Альтерация тканей флогогенным агентом и факторами последующих изменений в очаге воспаления приводит к своеобразной цепной реакции: интенсификации свободнорадикальных и липопероксидных процессов. Продукты этих реакций — липидные радикалы, перекиси и гидроперекиси липидов, альдегиды, *шиффовы* основания и др. — обладают выраженными патогенными свойствами.

Эффекты. Продукты свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) дают следующие эффекты:

- повреждают непосредственно, а также участвуют в реакциях деструкции флогогенного агента;
- изменяют физико-химическое состояние мембран клеток тканей и лейкоцитов, находящихся в очаге воспаления;
- модифицируют активность клеточных и внеклеточных ферментов.

Умеренное усиление СПОЛ вызывает:

- обратимое повышение проницаемости мембран клеток и стенок микрососудов;
- увеличение каталитической активности ферментов, что способствует интенсификации метаболизма в клетках, эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления, повышению эффективности фагоцитоза, пролиферации и созреванию клеток.

Чрезмерная интенсификация СПОЛ и липопероксидных процессов обусловливает:

- образование в клеточных мембранах сквозных каналов проницаемости и микроразрывов;
- повреждение мембранных рецепторных структур;
- подавление ферментативных реакций.

В совокупности эти изменения сопровождаются существенной альтерацией и гибелью клеток, а также разрушением неклеточных структур в очаге воспаления.

Нуклеотиды и нуклеозиды

Нуклеотиды и нуклеозиды обладают высокой биологической активностью, некоторые их них принимают непосредственное участие в развитии воспалительной реакции. К числу наиболее значимых для развития воспаления относятся АТФ, АДФ и аденозин.

АТФ обеспечивает энергетическую «поддержку» и тем самым функции клеток и пластических процессов в них, регуляцию тонуса сосудов, изменения агрегатного состояния крови, регуляцию местного кровотока.

АДФ стимулирует адгезию, агрегацию и агглютинацию форменных элементов крови. Это вызывает тромбообразование, формирование сладжа, нарушение крово- и лимфотока в сосудах микроциркуляторного русла.

- Если указанные процессы протекают преимущественно в артериолах, то развивается ишемия, если в венулах — венозная гиперемия.
- Оба эти состояния чреваты развитием стаза (ишемического, венозно-застойного, истинного).

Аденозин, высвобождающийся из клеток, оказывает существенный сосудорасширяющий эффект, сопровождающийся развитием артериальной гиперемии.

Плазменные медиаторы воспаления

К плазменным медиаторам воспаления относятся кинины, факторы системы комплемента и факторы гемостаза (рис. 5-11).

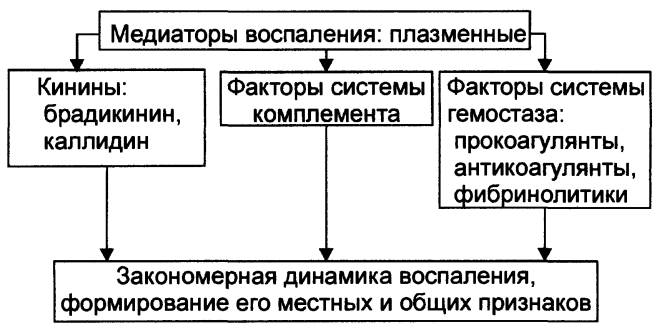


Рис. 5-11. Основные классы плазменных медиаторов воспаления.

Кинины

Кинины обнаруживаются во всех тканях и жидкостях организма. Им свойствен широкий спектр биологических эффектов. Эти вещества образуют кининовую систему (рис. 5-12).

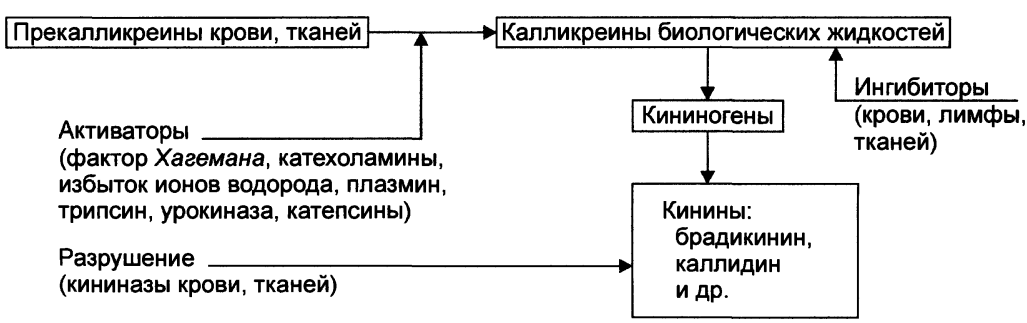


Рис. 5-12. Компоненты кининовой системы.

Кининогены — субстраты, из которых образуются кинины, — синтезируются в основном в печени. В небольших количествах они образуются также в тканях лёгких, почек, сердца, кожи и некоторых других органов.

Кининогеназы (калликреины) — протеолитические ферменты, при участии которых образуются кинины.

Калликреиногены (прекалликреины) — предшественники калликреинов.

Кинины (к ним относятся многие вещества; при развитии воспаления наибольшее значение имеют брадикинин и каллидин).

Каллидин — декапептид, образуется главным образом под влиянием тканевых калликреинов. Под действием тканевых и плазменных аминопептидаз каллидин превращается в брадикинин.

Брадикинин — нонапептид, образуется преимущественно под влиянием плазменных калликреинов.

Кининазы — ферменты, специфически разрушающие кинины (карбоксипептидазы).

В норме в плазме крови и тканях определяется небольшое количество кининов, но при действии флогогенного фактора и развитии последующих вторичных изменений в очаге воспаления появляется большое количество агентов, активирующих образование кининов: избыток H^+, катехоламины, катепсины, фактор *Хагемана* и многие другие.

Эффекты кининов

- Повышение проницаемости стенок микрососудов (в этом отношении брадикинин в 10—15 раз активнее гистамина).
- Потенцирование развития отёка и микрогеморрагий.
- Расширение просвета артериол за счёт непосредственного воздействия на ГМК. Этот эффект, в свою очередь, способствует развитию артериальной гиперемии.
- Стимуляция миграции фагоцитов в очаг воспаления.

Факторы системы комплемента

При воспалении факторы системы комплемента играют существенную роль в неспецифической инактивации и деструкции флогогенного агента, повреждённых и погибших клеток тканей.

Происхождение в очаге воспаления

- Факторы системы комплемента синтезируются преимущественно клетками печени, а также костного мозга и селезёнки и поступают в очаг воспаления с кровью.
- Другая часть факторов комплемента продуцируется и выделяется местно — мононуклеарными фагоцитами, находящимися в воспалённой ткани.
- Лейкоциты продуцируют компоненты комплемента C1-C9, а также инактиватор C3b.

Эффекты

- Активация хемотаксиса.
- Потенцирование опсонизации объекта фагоцитоза.
- Цитолитические эффекты.
- Бактерицидные эффекты.
- Регуляция образования кининов, факторов системы гемостаза, а также активности Т- и В-лимфоцитов.

Факторы гемостаза

Факторы системы гемостаза можно подразделить на три группы: прокоагулянтные, антикоагулянтные и фибринолитические.

Причины активации прокоагулянтных факторов в очаге воспаления:

- Повреждение флогогенным агентом и вторичными факторами альтерации тканевых клеток.
- Повреждение эндотелия.

Одновременно с этим активируются антикоагулянтные и фибринолитические факторы.

Последствия активации

- Образование тромбов.
- Нарушения кровообращения в очаге воспаления — ишемия, венозная гиперемия и стаз.

Таким образом, медиаторы воспаления обусловливают развитие и/или регуляцию как процессов альтерации (включая изменение обмена веществ, физико-химических параметров, структуры и функции), так и сосудистых реакций, экссудации жидкости и эмиграции клеток крови, фагоцитоза, пролиферации и репаративных процессов в очаге воспаления.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИЙ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

Воздействие на ткань флогогенного агента и следующие за этим изменения крово- и лимфообращения, метаболизма, физико-химических параметров и структуры вызывают существенные функциональные нарушения. Этот признак воспаления впервые выделил Клавдий Гален, обозначивший его как *functio laesa* — потеря, нарушение функции. Проявления *functio laesa* представлены на рис. 5-13.

Расстройства как специфических, так и неспецифических функций клеток, органов и тканей нередко приводят к расстройствам жизнедеятельности организма в целом.

Рис. 5-13. Изменения функций органов и тканей при воспалении.

Таким образом, альтерация как инициальный этап и компонент воспалительного процесса характеризуется развитием закономерных изменений метаболизма, физико-химических свойств, образованием и реализацией эффектов БАВ, отклонением от нормы структуры и функции тканей в очаге воспаления.

Указанные изменения:

- с одной стороны, обеспечивают экстренную активацию процессов, направленных на локализацию, инактивацию и деструкцию патогенного агента,
- с другой стороны, являются базой развития других компонентов воспаления — сосудистых реакций, экссудации жидкости, эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток и репарации повреждённой ткани.

Сосудистые реакции

Компонент воспаления «сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения» является результатом альтерации ткани. Понятие «сосудистые реакции» подразумевает изменения тонуса стенок сосудов, их просвета, крово- и лимфообращения в них, проницаемости сосудистых стенок для клеток и жидкой части крови (рис. 5-14, см. также рис. 22-45 и рис. 22-54).

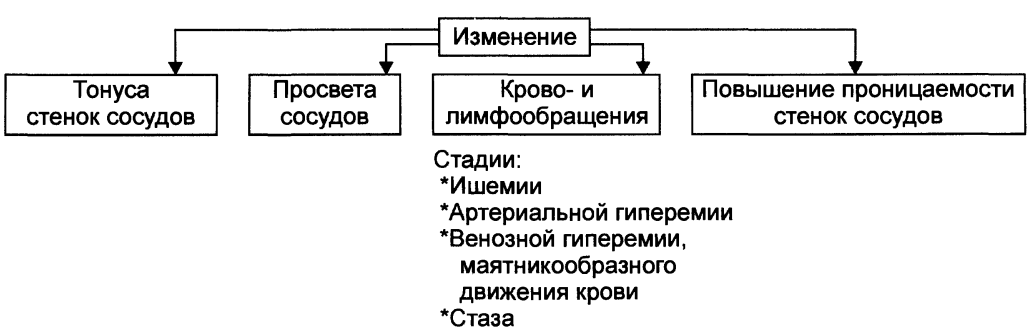


Рис. 5-14. Сосудистые реакции, изменение крово- и лимфообращения как компонент воспаления.

При воспалении на разных стадиях сосудистых реакций происходят следующие важные и последовательные процессы.

- Повышение тонуса стенок артериол и прекапилляров, сопровождающееся уменьшением их просвета и развитием ишемии.
- Снижение тонуса стенок артериол, сочетающееся с увеличением их просвета, развитием артериальной гиперемии, усилением лимфообразования и лимфооттока.
- Уменьшение просвета венул и лимфатических сосудов, нарушение оттока крови и лимфы по ним с развитием венозной гиперемии и застоя лимфы.
- Дискоординированное изменение тонуса стенок артериол, венул, пре- и посткапилляров, лимфатических сосудов, сочетающееся с увеличением адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов крови, её сгущением и развитием стаза.

Закономерный характер течения воспаления в значительной мере определяется именно стереотипной сменой тонуса стенок и просвета микрососудов, а также крово- и лимфотока в них. Сосудистые реакции подразделяют на последовательно развивающиеся в данном участке воспаления стадии ишемии, венозной гиперемии, артериальной гиперемии и стаза. Эти стадии, наблюдающиеся при них изменения и их последствия рассмотрены в разделе «Нарушения регионарного кровотока» главы 22 «Патофизиология сердечно-сосудистой системы».

ИШЕМИЯ

При воздействии на ткань флогогенного агента, как правило, развивается кратковременное (на несколько секунд) повышение тонуса ГМК стенок артериол и прекапилляров, т.е. локальная вазоконстрикция. Эта первая стадия сосудистых реакций в виде местной вазоконстрикции приводит к нарушению кровотока — ишемии.

Причины

Причина вазоконстрикции — высвобождение под влиянием альтерирующего фактора БАВ с сосудосуживающим эффектом: катехоламинов, тромбоксана A_2, Пг, лейкотриенов. Преходящий характер вазоконстрикции и ишемии объясняется быстрой инактивацией катехоламинов ферментами (главным образом моноаминоксидазой), разрушением Пг и лейкотриенов в реакциях окисления.

Значение

Значение ишемии состоит в локализации повреждающего влияния флогогенного агента и в препятствии его распространению за пределы очага непосредственного контакта с тканью. Проницаемость стенок микрососудов на этом этапе сосудистых реакций ещё не увеличена.

Ишемия рассмотрена в разделе «Нарушения регионарного кровотока» главы 22 «Патофизиология сердечно-сосудистой системы», в том числе на рис. 22-49, 22-50 и 22-51 и в сопровождающем их тексте.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Вторая стадия сосудистых реакций в виде расширения просвета артериол и прекапилляров приводит к артериальной гиперемии — увеличению притока артериальной крови и кровенаполнения ткани.

Механизмы

Из механизмов, приводящих к развитию артериальной гиперемии, важное значение имеют нейрогенный, гуморальный и миопаралитический.

Нейрогенный механизм

Нейрогенный механизм (холинергический по своему существу) развития артериальной гиперемии характеризуется:

- увеличением высвобождения парасимпатическими нервными окончаниями ацетилхолина;
- повышением чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину, что, как правило, наблюдается в условиях избытка внеклеточного содержания K^+ и H^+ (характерно для очага воспаления).

Гуморальный механизм

Гуморальный компонент механизма развития артериальной гиперемии заключается в местном увеличении образования медиаторов с сосудорасширяющим действием: кининов, ПгЕ, ПгI, аденозина, оксида азота, гистамина.

Миопаралитический механизм заключается в уменьшении базального тонуса артериол.

Пролонгированный характер артериальной гиперемии, нередко наблюдающийся при воспалении, обусловлен избыточным синтезом указанных веществ, повышением чувствительности тканей в очаге воспаления к ним, замедленной инактивацией БАВ при воспалении, снижением базального тонуса артериол (так называемый миопаралитический эффект).

Значение и последствия

При артериальной гиперемии к тканям увеличивается приток кислорода, субстратов метаболизма и в связи с этим возрастает фильтрационное давление. Последнее в регионе артериальной гиперемии ведёт к некоторому повышению объёма межклеточной жидкости с низким содержанием белка (транссудата). Одновременно происходят активация обмена веществ и синтеза новых клеточных и неклеточных структур взамен повреждённых или погибших.

В то же время чрезмерная и/или затянувшаяся артериальная гиперемия может создать условия для оттока из очага воспаления токсичных соединений, микроорганизмов, БАВ и попаданию их в общий кровоток. Длительное расширение артериол и прекапилляров может сочетаться также с постепенно нарастающим повышением проницаемости стенок микрососудов под влиянием медиаторов воспаления, образующихся в очаге воспаления. Жидкость и содержащиеся в ней белки из просвета микрососудов выходят во внесосудистое пространство — начинает образовываться экссудат.

Последствия артериальной гиперемии приведены также на рис. 22-47 и в сопровождающем его тексте. Сам процесс артериальной гиперемии рассмотрен в разделе «Нарушения регионарного кровотока» главы 22 «Патофизиология сердечно-сосудистой системы», в том числе на рис. 22-46.

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Параллельно с вышеуказанными изменениями, как правило, появляются признаки венозной гиперемии в виде увеличения просвета посткапилляров и венул и замедления в них тока крови.

Предстаз

Через некоторое время появляются периодические маятникообразные движения крови «вперёд ↔ назад». Это является признаком перехода венозной гиперемии в состояние, предшествующее стазу (предстаз). Причина маятникообразного движения крови: в очаге воспаления возникает механическое препятствие оттоку крови по посткапиллярам, венулам и венам. Препятствие создают возникающие при замедлении тока крови и гемоконцентрации агрегаты форменных элементов крови в просвете сосуда и пристеночные микротромбы. Таким образом, во время систолы кровь движется от артериол к венулам, а во время диастолы — от венул к артериолам.

Причины венозной гиперемии и предстаза

Известны следующие основные причины венозной гиперемии и предстаза.

- Сдавление венул экссудатом.
- Сужение просвета венул микротромбами, агрегатами форменных элементов крови, набухшими клетками эндотелия.
- Снижение тонуса стенок венул в результате уменьшения возбудимости их нервно-мышечных элементов, а также повреждения их волокнистых структур и межклеточного вещества под действием флогогенного фактора, избытка медиаторов воспаления, в том числе ферментов (эластаз, коллагеназ, других гидролаз).
- Сгущение крови, повышение её вязкости и понижение в связи с этим текучести, что определяется повышенным выходом плазмы крови в ткань при экссудации.

- Скопление большого количества лейкоцитов у стенок посткапилляров и венул (феномен краевого стояния лейкоцитов).

Венозная гиперемия рассмотрена в разделе «Нарушения регионарного кровотока» главы 22 «Патофизиология сердечно-сосудистой системы», в том числе на рис. 22-48.

СТАЗ

Четвёртая стадия сосудистых реакций — стаз — характеризуется дискоординированным изменением тонуса стенок микрососудов и как следствие — прекращением тока крови и лимфы в очаге воспаления. Длительный стаз ведёт к развитию дистрофических изменений в ткани и гибели отдельных её участков. Стаз подробно рассмотрен в разделе «Нарушения регионарного кровотока» главы 22 «Патофизиология сердечно-сосудистой системы», в том числе на рис. 22-52, 22-53 и в сопровождающем эти рисунки тексте.

ЗНАЧЕНИЕ И ПОСЛЕДСТВИЯ ВЕНОЗНОЙ ГИПЕРЕМИИ И СТАЗА

Значение венозной гиперемии и стаза в очаге воспаления состоит в изоляции очага повреждения (благодаря препятствию оттоку крови и лимфы из него и тем самым содержащихся в них микробов, токсинов, продуктов метаболизма, ионов, БАВ и других агентов, способных повредить другие ткани и органы организма).

При венозной гиперемии и стазе происходят дальнейшие расстройства специфической и неспецифической функций тканей, дистрофические и структурные изменения в них вплоть до некроза.

Повышение проницаемости стенок микрососудов способствует образованию экссудата.

Экссудация плазмы и выход форменных элементов крови

Артериальная и венозная гиперемия, стаз и повышение проницаемости стенок микрососудов в очаге воспаления сопровождаются выходом плазмы, а также форменных элементов крови из микрососудов в ткани и/или полости тела с образованием экссудата (рис. 5-15).

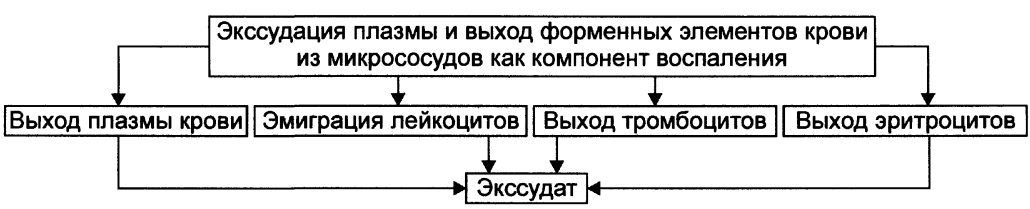


Рис. 5-15. Формирование экссудата в очаге воспаления.

ЭКССУДАЦИЯ

Процесс экссудации начинается вскоре после действия повреждающего фактора на ткань и продолжается до начала репаративных реакций в очаге воспаления.

ЭКССУДАТ —

- жидкость,
- выходящая из микрососудов,
- содержащая большое количество белка
- и, как правило, форменные элементы крови.
- Накапливается в тканях и/или полостях тела при воспалении.

Причины экссудации

Основная причина экссудации — увеличение проницаемости стенок микрососудов вследствие множества процессов, повреждающих их стенку и перечисленных на рис. 5-16 (см. также рис. 22-54 и сопровождающий рисунок текст).

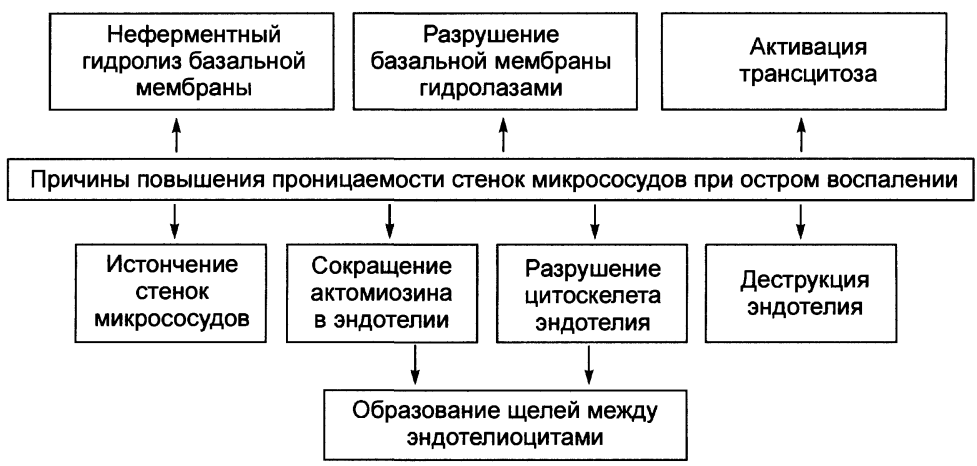


Рис. 5-16. Причины повышения проницаемости стенок микрососудов при остром воспалении.

Среди процессов, повреждающих стенку сосуда в очаге воспаления, доминируют нижеперечисленные.

- Усиление неферментного гидролиза компонентов базальной мембраны микрососудов в условиях ацидоза.
- Повреждение клеток эндотелия и базальной мембраны стенок микрососудов:
  - † факторами лейкоцитов (гидролитические ферменты лизосом, активные формы кислорода, пероксинитрит азота);
  - † внеклеточными агентами очага воспаления (гидроперекиси липидов, токсины микробов, токсичные метаболиты повреждённых и/или погибших клеток, мембраноатакующий комплекс системы комплемента).

- Перерастяжение и в связи с этим истончение стенки сосудов (особенно венул) вследствие их полнокровия.
- Сокращение актиновых нитей и их разрушение, а также разрушение других элементов цитоскелета эндотелиоцитов с их округлением и появлением между ними промежутков, в норме отсутствующих.
- Активация механизма трансэндотелиального переноса жидкости («трансцитоза») из просвета микрососуда в интерстиций, что осуществляется путём пиноцитоза с последующим экзоцитозом пиноцитозных пузырьков.

Факторы потенциации

Существует группа факторов, потенцирующих образование экссудата.

- Увеличение перфузионного давления (усиливает фильтрацию жидкости через сосудистую стенку).
- Возрастание площади экссудации (в результате растяжения стенок микрососудов).
- Повышение проницаемости базальной мембраны сосудов (под влиянием медиаторов воспаления).
- Увеличение осмотического и онкотического давления в очаге воспаления.
- Усиление трансцитоза.
- Снижение эффективности резорбции жидкости в посткапиллярном отделе сосудов микроциркуляторного русла.

Виды экссудата

В зависимости от наличия в экссудате клеток и их типа, а также от химического состава экссудата различают фибринозный, серозный, геморрагический, гнойный, гнилостный и смешанные виды экссудатов.

Фибринозный экссудат содержит большое количество фибриногена и фибрина.

Серозный экссудат состоит из полупрозрачной жидкости, богатой белком (до 2–3%), и немногочисленных клеток, в том числе форменных элементов крови.

Геморрагический экссудат содержит большое количество белка и эритроцитов, а также другие форменные элементы крови.

Гнойный экссудат — мутная густая жидкость, содержащая до 6–8% белка и большое количество различных форм лейкоцитов, микроорганизмов, погибших клеток повреждённой ткани.

Гнилостный экссудат. Любой вид экссудата может приобрести гнилостный (ихорозный) характер при внедрении в очаг воспаления гнилостной микрофлоры (анаэробы).

Смешанные формы экссудата могут быть самыми разнообразными (например, серозно-фибринозный, гнойно-фибринозный, гнойно-геморрагический и др.).

Состав и диагностическое значение экссудата

Клеточный и химический состав экссудата имеет определённое диагностическое значение и зависит от причины воспаления, ткани, в который развивается воспаление, реактивности организма и ряда других факторов. Примеры:

- при воспалении инфекционно-аллергической природы в экссудате обнаруживается большое количество лимфо- и моноцитов, а также высокий уровень глобулинов;
- при воспалении, вызванном паразитами, в экссудате доминируют эозинофилы и содержится много глобулинов;
- при остром воспалении, причиной которого являются микробы, в экссудате обнаруживается большое количество нейтрофилов и альбуминов.

Значение экссудации

В очаге воспаления процесс экссудации имеет двоякое биологическое значение: адаптивное и патогенное (рис. 5-17).

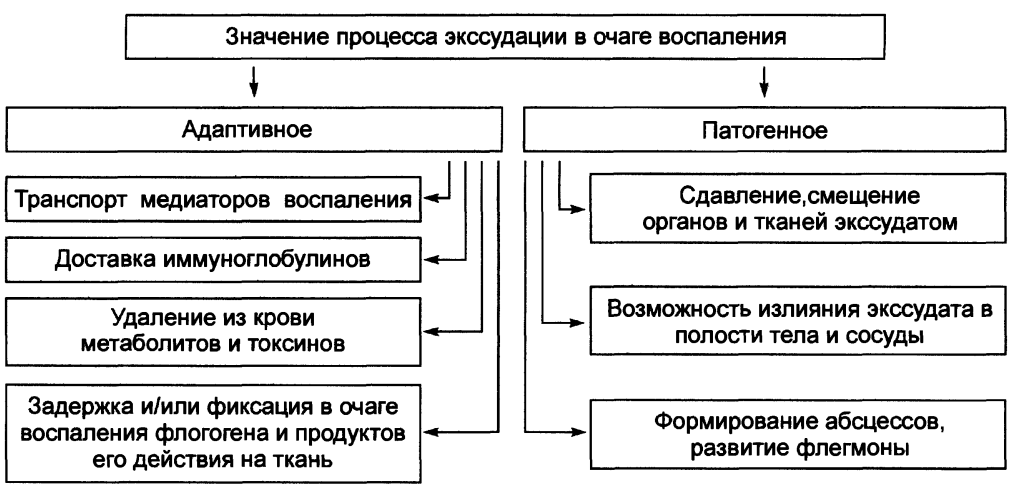


Рис. 5-17. Значение процесса экссудации в очаге воспаления.

- Адаптивное значение экссудации и экссудата.
  - † Транспорт с жидкой частью крови в ткань плазменных медиаторов воспаления: кининов, факторов комплемента и факторов системы гемостаза.
  - † Доставка в очаг воспаления Ig, а также других агентов, способствующих альтерации или уничтожению микроорганизмов, повреждённых клеток и неклеточных структур тканей.

† Удаление из крови в ткань продуктов нарушенного метаболизма и токсинов. Благодаря экссудации в очаг воспаления из циркулирующей крови выводятся токсические вещества. В этом заключается своеобразная «дренажная» роль экссудации.

† Задержка и/или «фиксация» в очаге воспаления флогогенного фактора и вторичных патогенных продуктов его воздействия на ткань. В данном случае экссудат является своего рода «могильником» для причинного фактора воспаления.

• Патогенное значение экссудации и экссудата.

† Сдавление органов и тканей, а также смещение их от физиологического положения.

† Излияние экссудата (в том числе гнойного и/или содержащего патогенные микробы, в полости тела или в сосуды при «расплавлении» их стенок).

† Формирование абсцесса или развитие флегмоны.

Изменения, характерные для альтерации, а также развитие сосудистых реакций приводят к эмиграции лейкоцитов и других форменных элементов крови за пределы микрососудов в интерстициальное пространство. При этом особое значение в развитии воспалительной реакции имеет эмиграция лейкоцитов.

ЭМИГРАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Спустя 1–2 ч после воздействия на ткань флогогенного фактора в очаге острого воспаления обнаруживается большое число вышедших (эмигрировавших) из просвета микрососудов нейтрофилов и других гранулоцитов, а позднее — через 15–20 ч и более — моноцитов, а затем и лимфоцитов. Эмиграция лейкоцитов — активный процесс их выхода из просвета микрососудов в межклеточное пространство.

Хронологическая упорядоченность эмиграции разных видов лейкоцитов в очаг острого воспаления обусловлена стадийностью образования и экспрессии на их поверхности молекул адгезии, а также стадийностью появления факторов хемотаксиса. К последним относят факторы комплемента С5а, фактор 4 тромбоцитов, метаболиты арахидоновой кислоты, лимфокины и другие (подробнее см. в «Справочнике терминов» в статье «Нейтрофил»).

Процесс эмиграции последовательно проходит стадии краевого стояния лейкоцитов, их адгезии к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку, а также направленного движения лейкоцитов в очаге воспаления (в том числе хемокинез).

Краевое стояние

На стадии краевого стояния (маргинации) условно выделено четыре последовательных этапа (рис. 5-18).

Рис. 5-18. Этапы стадии краевого стояния лейкоцитов и факторы, стимулирующие краевое стояние.

1. Выход лейкоцитов из осевого цилиндра кровяного потока и приближение к стенке микрососуда, обращённой в сторону очага воспаления.

   Причины: высокая концентрация хемотаксинов (а также других агентов, в том числе токсических) у стенки микрососуда, расположенного в очаге воспаления; замедление тока крови, особенно в венулах.

2. Медленное движение лейкоцитов вдоль стенки микрососуда по поверхности клеток эндотелия («качение», rolling — роллинг).

   Причины: высокое содержание медиаторов воспаления (включая хемотаксины) в очаге воспаления и выделение селектинов клетками эндотелия и тромбоцитами.

3. Активация лейкоцитов и секреция из них разнообразных соединений, среди которых особое значение имеют молекулы межклеточной адгезии — селектины.

   Селектины экспрессируются на поверхности клеток уже через 10—15 мин после их стимуляции.

   Причина экспрессии: эффекты клеточных и плазменных медиаторов воспаления.

4. Обратимая («мягкая») адгезия лейкоцитов к стенкам микрососудов.

   Причина: опосредованное селектинами взаимодействие лейкоцитов и эндотелиоцитов.

Адгезия и выход лейкоцитов

Этапы устойчивой («плотной») адгезии (1) и прохождения лейкоцитов через стенку микрососуда (2) представлены на рис. 5-19.

Плотная адгезия лейкоцитов

Причина плотной адгезии лейкоцитов к эндотелию: экспрессия на поверхности лейкоцитов молекул LFA1, MAC1, VLA4, других интегринов и их

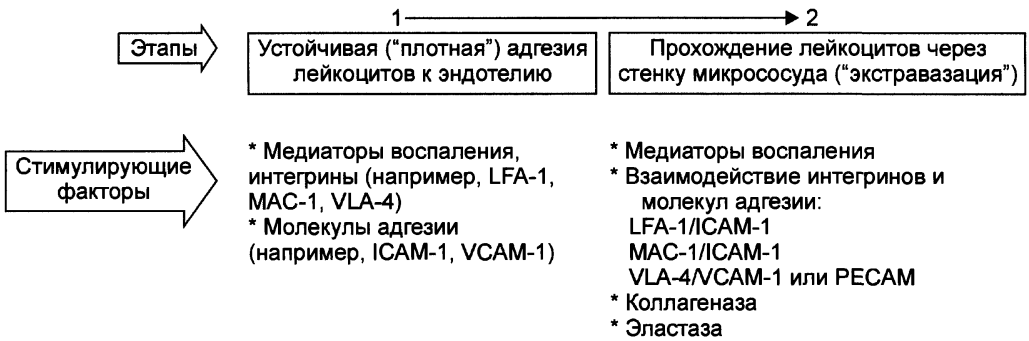


Рис. 5-19. Этапы стадии устойчивой адгезии и прохождения лейкоцитов через стенку микрососуда; факторы, стимулирующие адгезию.

взаимодействие с компонентами межклеточного матрикса, комплемента и разными молекулами адгезии (например, комплекс LFA1/ICAM1 обеспечивает плотную адгезию лейкоцита к эндотелию и создаёт условия для его последующей миграции через стенку микрососуда).

Прохождение лейкоцитов через стенку микрососуда

- Существенные препятствия на пути лейкоцитов: пласт клеток эндотелия, межклеточный матрикс стенки сосудов и особенно базальная мембрана эндотелия.
  - † При прохождении лейкоцитов между клетками эндотелия происходит взаимодействие молекул LFA1, MAC1, VLA4 и других интегринов с молекулами адгезии ICAM, VCAM, CD31.
  - † Прохождение лейкоцитов через базальную мембрану микрососудов существенно облегчается в результате высвобождения лейкоцитами гидролитических ферментов (например, коллагеназ и эластаз). Это обеспечивает гидролиз волокон и основного вещества базальной мембраны.
- Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты) используют в ходе экстравазации разный спектр молекул адгезии.
- Время прохождения лейкоцитов через стенки микрососудов в очаге воспаления с момента «мягкой» адгезии лейкоцита и клетки эндотелия составляет около 3–6 мин.
- При значительном повышении проницаемости стенок сосудов в ткань очага воспаления пассивно выходят эритроциты и тромбоциты, что часто наблюдается при развитии инфБ со значительной интоксикацией организма (при сибирской язве, чуме), при поражении тканей проникающими лучами.

Направленная миграция лейкоцитов

За пределами стенки микрососуда начинается направленное движение лейкоцитов к зоне поражения — таксис. Ведущие факторы, определяющие хемо- и электротаксис лейкоцитов, перечислены на рис. 5-20.

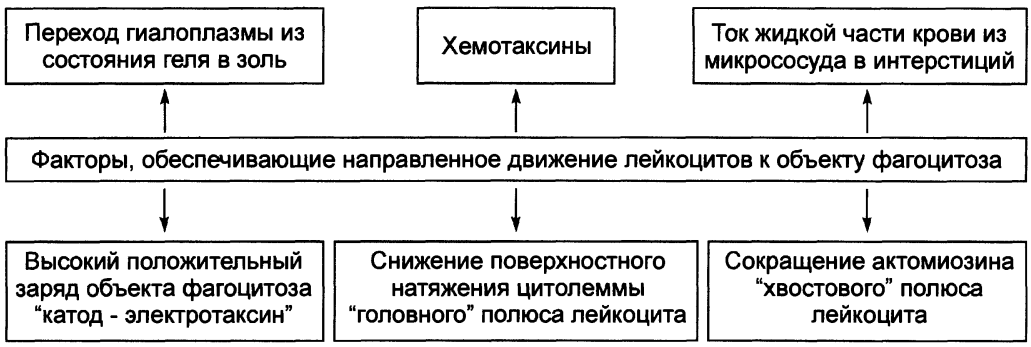


Рис. 5-20. Факторы, обеспечивающие направленное движение лейкоцитов к объекту фагоцитоза.

Факторы хемотаксиса подразделяют на экзогенные и эндогенные.

- Экзогенные факторы хемотаксиса: эндо- и экзотоксины микроорганизмов и другие продукты их жизнедеятельности (например, бактериальные пептиды, имеющие N-формил—метиониловые фрагменты).
- Эндогенные факторы хемотаксиса перечислены в статье «Нейтрофил» (см. приложение «Справочник терминов»)

Электротаксис

Электротаксис — движение лейкоцитов (несущих на своей поверхности отрицательный заряд) по направлению к эпицентру очага воспаления (где накапливаются положительно заряженные частицы — так называемые электротаксины): H^+, Na^+, Ca^{2+}, K^+, Mg^{2+}, мицеллы белка и другие органические соединения, повреждённые и погибшие клетки, формирующие положительный заряд — «катод».

Механизмы таксиса

- Скопление хеморецепторов (кэппинг) на стороне лейкоцита, обращённой к региону наибольшей концентрации хемотаксинов (хемоаттрактантов). Этот полюс («голова») лейкоцита становится ведущим, а хвостовой — ведомым.
- Изменение коллоидного состояния цитозоля лейкоцита: переход из состояния геля в состояние золя.
- Снижение поверхностного натяжения на обращённой в сторону очага воспаления области мигрирующего лейкоцита («головной» полюс), что стимулирует перемещение цитозоля лейкоцита именно в головной конец. Это происходит под действием ряда агентов, накапливающихся при воспалении. Поверхностное натяжение снижается под влиянием ВЖК, катионных белков и внеклеточных катионов.
- Сокращение актиновых микрофиламентов хвостового полюса и перестройка других структур цитоскелета лейкоцитов.
- Выталкивание цитозоля к головному концу и движение лейкоцита в очаг воспаления.

- Движению лейкоцита в очаг воспаления способствует ток жидкой части крови из просвета микрососудов через их стенки в интерстиций (по градиенту фильтрационного, осмотического и онкотического давления).

Значение эмиграции лейкоцитов

Значение эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления отражено на рис. 5-21.

- Реализация лейкоцитами защитных функций (по обнаружению, поглощению и деструкции флогогенного агента, собственных повреждённых или погибших клеток).
- Синтез и выделение БАВ — медиаторов воспаления, участвующих в развитии процессов альтерации, экссудации жидкости, выхода форменных элементов крови, а также репаративных реакций.
- Поглощение и трансформация антигенных структур — процессинг.
- Передача информации об Аг клеткам иммунной системы (презентация Аг лимфоцитам), что сопровождается развитием иммунных (в том числе иммунопатологических) реакций.

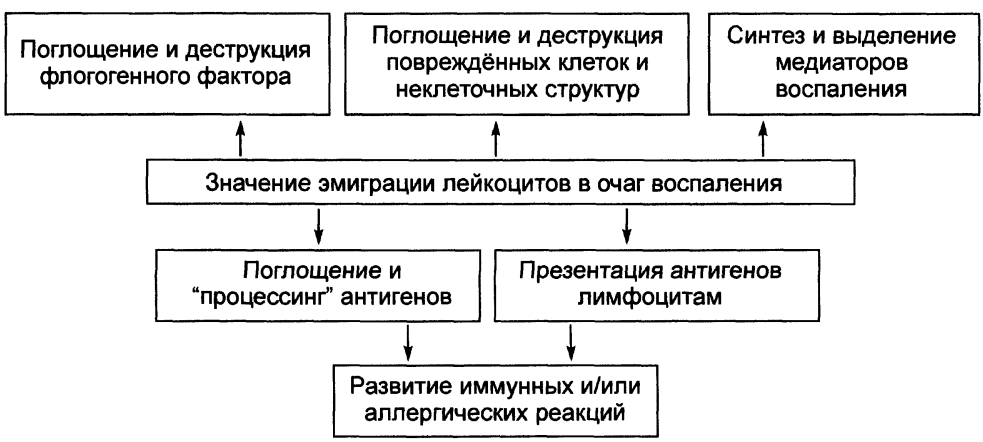


Рис. 5-21. Значение эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Позднее значительная часть лейкоцитов, мигрировавших в очаг воспаления, подвергается дистрофическим изменениям и превращается в «гнойные тельца» или подвергается апоптозу. Часть лейкоцитов, выполнив свои функции, возвращается в сосудистое русло и циркулирует в крови.

Фагоцитоз

Фагоцитоз — обязательный и существенный компонент воспаления — сложная биологическая реакция, заключающаяся в эндоцитозе чужеродного агента. Согласно представлениям И.И. Мечникова (1882), ключевым звеном механизма

воспаления является именно фагоцитоз — обнаружение, захват и уничтожение фагоцитами флогогенных агентов (микробов, других клеточных и неклеточных частиц).

ФАГОЦИТОЗ —
- активный биологический процесс,
- заключающийся в поглощении чужеродного материала и
- его внутриклеточной деструкции
- специализированными клетками организма — фагоцитами.

Фагоцитоз осуществляют специальные клетки — фагоциты (преимущественно макрофаги и нейтрофилы). В ходе фагоцитоза образуются большие эндоцитозные пузырьки — фагосомы. Фагосомы сливаются с лизосомами и формируют фаголизосомы. Фагоцитоз индуцируют сигналы, воздействующие на рецепторы в плазмолемме фагоцитов (например, АТ, опсонизирующие фагоцитируемую частицу).

Фагоциты

Термин «фагоцит» предложил И.И. Мечников. В настоящее время принято различать два основных класса фагоцитирующих клеток: микрофаги и макрофаги.

- Микрофаги

  К микрофагам отнесены полиморфно-ядерные гранулоциты: нейтрофилы (в наибольшей мере), эозино- и базофилы (существенно меньше). Их называют микрофагами, поскольку диаметр гранулоцитов сравнительно мал (6–8 мкм).

- Макрофаги

  Макрофагами (диаметр клеток достигает 20 мкм), или мононуклеарными фагоцитами называют моноциты крови и происходящие из них тканевые макрофаги. Все клетки моноцитарного генеза (например, клетки *фон Купффера* печени, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные макрофаги, перитонеальные макрофаги и т.д.) рассматривают как систему мононуклеарных фагоцитов (ранее эти фагоцитирующие клетки обозначали термином «ретикулоэндотелиальная система»).

- Астроциты и клетки микроглии мозга также могут быть отнесены к фагоцитам, так как они экспрессируют Аг MHC II и могут фагоцитировать.

Объекты фагоцитоза

Объектами фагоцитоза для микрофагов являются микроорганизмы и инородные неживые частицы, а для макрофагов — повреждённые, погибшие и разрушенные клетки (чужеродные и собственного организма), а также инородные неживые частицы.

Терминология

Применительно к процессу фагоцитоза применяют следующие уточняющие определения:

- Собственно фагоцитоз: поглощение клеток, их фрагментов и их внутриклеточное переваривание.
- Незавершённый фагоцитоз (см. ниже).
- Иммунный (специфический) фагоцитоз и опсонизация (см. ниже).
- Неспецифический фагоцитоз характерен, например, для альвеолярных макрофагов, захватывающих пылевые частицы различной природы, сажу и т.п.
- Ультрафагоцитоз — захватывание фагоцитом мелких корпускулярных частиц (пыли, попадающей с воздухом в лёгкие, или инородных частиц в тканях).

СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА

В процессе фагоцитоза условно выделяют несколько основных стадий:

- Сближение фагоцита с объектом фагоцитоза.
- Распознавание фагоцитом объекта поглощения и адгезия к нему.
- Поглощение объекта фагоцитом с образованием фаголизосомы.
- Разрушение объекта фагоцитоза.

Сближение фагоцита с объектом фагоцитоза

Первая стадия фагоцитоза — сближение фагоцита с объектом фагоцитоза — рассмотрена выше в разделе главы 5 «Направленная миграция лейкоцитов».

Распознавание объекта фагоцитоза

Этапы распознавания фагоцитом объекта поглощения и «приклеивания» к нему перечислены на рис. 5-22.

К наиболее существенным этапам относятся: распознавание поверхностных детерминант объекта фагоцитоза, опсонизация, адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза, экспрессия на поверхности фагоцита гликопротеинов HLA I и II.

- Распознавание поверхностных детерминант объекта фагоцитоза

  Большинство объектов идентифицируется с помощью рецепторов на поверхности лейкоцитов. К таким объектам относятся микроорганизмы, грибы, паразиты, собственные повреждённые или опухолевые, или вируссодержащие клетки, а также фрагменты клеток.

Рис. 5-22. Стадия распознавания и «приклеивания» лейкоцита к объекту фагоцитоза.

• Опсонизация

Опсонизация (иммунный фагоцитоз) — связывание АТ с клеточной стенкой микроорганизма с последующим эффективным поглощением образовавшегося комплекса фагоцитом при взаимодействии Fc-фрагмента АТ с соответствующим Fc-рецептором (FcR) на мембране фагоцита. Наиболее активные опсонины: Fc-фрагмент IgG, IgM, факторы комплемента C3bi, лектины.

IgG. Бактерия, покрытая молекулами IgG, эффективно фагоцитируется макрофагом или нейтрофилом. Fab-фрагменты IgG связываются с антигенными детерминантами на поверхности бактерии, после чего те же молекулы IgG своими Fc-фрагментами взаимодействуют с рецепторами Fc-фрагментов, расположенными в плазматической мембране фагоцита, и активируют фагоцитоз.

IgM. Большая молекула IgM легко активирует комплемент и служит опсонином при фагоцитозе. Многие АТ к грамотрицательным бактериям являются IgM.

• Адгезия фагоцита к объекту фагоцитоза реализуется с участием рецепторов лейкоцита FcγR (при наличии у объекта соответствующего лиганда) и молекул адгезии (при отсутствии лиганда, например, у неклеточных частиц).

• При фагоцитозе в зернистых лейкоцитах происходит активация реакций метаболизма («метаболический взрыв»), что обеспечивает ряд важных событий: экспрессию гликопротеинов HLA I и II и молекул адгезии, респираторный взрыв, а также дегрануляцию лейкоцитов.

† Метаболический взрыв

К наиболее значимым метаболическим изменениям относятся активация реакций пентозофосфатного шунта, усиление гликолиза, потенцирование гликогенолиза, накопление восстановленного НАДФ.

† Дегрануляция лейкоцитов

Дегрануляция нейтрофилов, эозинофилов и базофилов сопровождается высвобождением в интерстициальную жидкость медиаторов воспаления (например, ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО, лейкотриенов) и активных форм кислорода, образовавшихся при респираторном взрыве.

Поглощение объекта и образование фаголизосомы

Фагоцитируемый материал погружается в клетку в составе фагосомы — пузырька, образованного плазматической мембраной. К фагосоме устремляются лизосомы и выстраиваются по её периметру. Затем мембраны фагосомы и лизосом сливаются и образуется фаголизосома. В образовании фаголизосомы принимают участие и специфические гранулы нейтрофильного лейкоцита — видоизменённые лизосомы, а для самого процесса слияния необходимы микрофиламенты цитоскелета, Ca^{2+}, протеинкиназа С.

Погружение объекта фагоцитоза в лейкоцит сопровождается секрецией медиаторов воспаления и других компонентов специфических гранул лейкоцита. При дегрануляции все эти факторы поступают в воспалительный экссудат, где оказывают бактериолитическое и цитолитическое действие.

Внутриклеточное «переваривание»

Разрушение объекта фагоцитоза — внутриклеточное «переваривание» — реализуется в результате активации двух сложных механизмов: кислородзависимой (респираторный взрыв) и кислороднезависимой цитотоксичности фагоцитов.

- Кислороднезависимые механизмы активируются в результате контакта опсонизированного объекта с мембраной фагоцита. В процессе фагосомо--лизосомального слияния первыми с мембраной фагосомы сливаются гранулы, содержащие лактоферрин и лизоцим, затем к ним присоединяются азурофильные гранулы, содержащие катионные белки (например, CAP57, CAP37), протеиназы (например, эластаза и коллагеназа), катепсин G, дефензины и др. Эти химические соединения вызывают повреждение клеточной стенки и нарушение некоторых метаболических процессов; в большей степени их активность направлена против грамположительных бактерий.
- Кислородзависимая цитотоксичность фагоцитов играет ведущую роль в деструкции объекта фагоцитоза. Цитотоксичность сопряжена со значительным повышением интенсивности метаболизма с участием кислорода. Этот процесс получил название метаболического (дыхательного, респираторного, кислородного) взрыва. При этом потребление кислорода фагоцитом может увеличиться в течение нескольких секунд во много раз.

  † В результате дыхательного взрыва образуются цитотоксичные метаболиты кислорода (так называемые активные формы кислорода), свободные радикалы и перекисные продукты органических и неорганических соединений.

† К этому времени в цитоплазме фагоцита накапливается большое количество восстановленного НАДФ. НАДФ-оксидаза (флавопротеин цитохромредуктаза) плазматической мембраны и цитохром b в присутствии хинонов трансформируют O_2 в анион супероксида (O_2^-), проявляющий выраженное повреждающее действие.

† В последующих реакциях O_2^- может трансформироваться в другие активные формы: синглетный кислород ($^1O_2$), гидроксильный радикал (OH^-), пероксид водорода (H_2O_2). Последний процесс катализирует СОД.

† Пероксид водорода (H_2O_2) проявляет меньший, чем O_2^- повреждающий эффект, но в присутствии миелопероксидазы конвертирует ионы Cl^- в ионы $HClO^-$, обладающие бактерицидным свойством, во многом аналогичным эффекту хлорной извести (NaClO).

† Образующиеся активные радикалы обусловливают повреждение и деструкцию белков и липидов мембран, нуклеиновых кислот и других химических соединений объекта фагоцитоза. При этом сам фагоцит защищён от действия указанных выше агентов, поскольку в его цитоплазме имеются комплексы защитных неферментных факторов (глутатион, витамины Е, С, жирные кислоты) и ферментов (СОД, устраняющая супероксидный анион, глутатионпероксидаза и каталаза, инактивирующие H_2O_2).

Повреждённый кислородзависимыми и независимыми механизмами объект фагоцитоза подвергается деструкции с участием лизосомальных ферментов. Образовавшиеся продукты какое-то время хранятся в остаточных тельцах и могут утилизироваться клеткой или выводиться из неё путём экзоцитоза.

НЕЗАВЕРШЁННЫЙ ФАГОЦИТОЗ

Поглощённые фагоцитами бактерии обычно погибают и разрушаются, но некоторые микроорганизмы, снабжённые капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками, захваченные фагоцитом, могут быть устойчивы к действию лизосомальных ферментов или способны блокировать слияние фагосом и лизосом. В силу этого обстоятельства они на длительное время остаются в фагоцитах в жизнеспособном состоянии. Такая разновидность фагоцитоза получила название незавершённого. Существует множество причин незавершённого фагоцитоза, основные из них перечислены на рис. 5-23.

Многие факультативные и облигатные внутриклеточные паразиты не только сохраняют жизнеспособность внутри клеток, но и способны размножаться. Персистирование патогенов опосредуют три основных механизма.

- Блокада фагосомо-лизосомального слияния. Этот феномен обнаружен у вирусов (например, у вируса гриппа), бактерий (например, у микобактерий) и простейших (например, у токсоплазм).
- Резистентность к лизосомальным ферментам (например, гонококки и стафилококки).

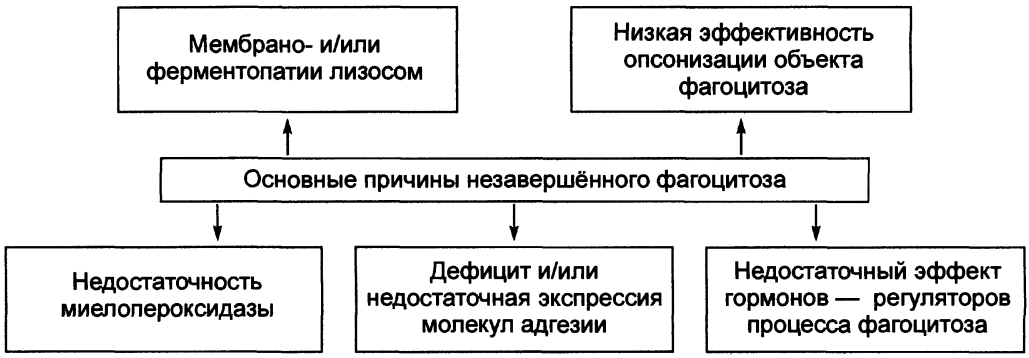


Рис. 5-23. Основные причины незавершённого фагоцитоза.

- Способность патогенных микроорганизмов быстро покидать фагосомы после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (например, риккетсии).

ФАГОЦИТОЗ И ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Фагоцитоз сопряжен с процессом передачи информации об Аг лимфоцитам. Это происходит тогда, когда объектом фагоцитоза являлся носитель чужеродной антигенной информации (клетки, микроорганизмы, опухолевые и вируссодержащие клетки, белковые неклеточные структуры и др.). В этом случае Аг после его модификации в фагоците (**процессинг**) экспрессируется на поверхности клетки. Такой Аг значительно более иммуногенен, чем интактный Аг. Фагоцитирующие клетки, осуществляющие процессинг, называют **антигенпредставляющими клетками**. При этом фагоцит представляет (презентирует) клеткам иммунной системы двоякую информацию: о чужеродном Аг и о собственных Аг, кодируемых генами HLA и необходимых для сравнения их с чужими Аг.

Фагоциты также продуцируют и выделяют в межклеточную жидкость ряд БАВ, регулирующих развитие либо иммунитета, либо аллергии, либо состояния толерантности. Таким образом, воспаление непосредственно связано с формированием иммунитета или иммунопатологических реакций в организме.

Пролиферация

Пролиферация — компонент воспалительного процесса и завершающая его стадия — характеризуется увеличением числа стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием межклеточного вещества в очаге воспаления. Эти процессы направлены на регенерацию альтерированных и/или замещение разрушенных тканевых элементов. Существенное значение на этой стадии воспаления имеют различные БАВ, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток (митогены).

Пролиферативные процессы при остром воспалении начинаются вскоре после воздействия флогогенного фактора на ткань и более выражены по периферии

зоны воспаления. Одним из условий оптимального течения пролиферации является затухание процессов альтерации и экссудации.

Формы и степень пролиферации органоспецифических клеток различны и определяются характером клеточных популяций (см. статью «Популяция клеток» в Приложении «Справочник терминов»).

- У части органов и тканей (например, печени, кожи, ЖКТ, дыхательных путей) клетки обладают высокой пролиферативной способностью, достаточной для ликвидации дефекта структур в очаге воспаления.
- У других органов и тканей эта способность весьма ограничена (например, у тканей сухожилий, хрящей, связок, почек и др.).
- У ряда органов и тканей паренхиматозные клетки практически не обладают пролиферативной активностью (например, миоциты сердечной мышцы, нейроны). В связи с этим при завершении воспалительного процесса в тканях миокарда и нервной системы на месте очага воспаления пролиферируют клетки стромы, в основном фибробласты, которые образуют и неклеточные структуры. В результате этого формируется соединительнотканный рубец. Вместе с тем известно, что паренхиматозные клетки указанных тканей обладают высокой способностью к гипертрофии и гиперплазии субклеточных структур.

Активация пролиферативных процессов коррелирует с образованием БАВ, обладающих антивоспалительным эффектом (своеобразных противовоспалительных медиаторов). К числу наиболее действенных среди них относятся:

- ингибиторы гидролаз, в частности протеаз (например, антитрипсина), β-микроглобулина, плазмина или факторов комплемента;
- антиоксиданты (например, церулоплазмин, гаптоглобин, пероксидазы, СОД);
- полиамины (например, путресцин, спермин, кадаверин);
- глюкокортикоиды;
- гепарин (подавляющий адгезию и агрегацию лейкоцитов, активность кининов, биогенных аминов, факторов комплемента).

Замещение погибших и повреждённых при воспалении тканевых элементов отмечается после деструкции и элиминации их (этот процесс получил название раневого очищения).

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОЛИФЕРАЦИИ

Реакции пролиферации как стромальных, так и паренхиматозных клеток регулируются различными факторами. К числу наиболее значимых среди них относят:

- Многие медиаторы воспаления (например, ФНО, подавляющий пролиферацию; лейкотриены, кинины, биогенные амины, стимулирующие деление клеток).

- Специфические продукты метаболизма лейкоцитов (например, монокины, лимфокины, ИЛ, факторы роста), а также тромбоцитов, способные активировать пролиферацию клеток.
- Низкомолекулярные пептиды, высвобождающиеся при деструкции тканей, полиамины (путресцин, спермидин, спермин), а также продукты распада нуклеиновых кислот, активирующие размножение клеток.
- Гормоны (СТГ, инсулин, T_4, кортикоиды, глюкагон), многие из них способны как активировать, так и подавлять пролиферацию в зависимости от их концентрации, активности, синергических и антагонистических взаимодействий; например, глюкокортикоиды в низких дозах тормозят, а минералокортикоиды — активируют реакции регенерации.

На процессы пролиферации оказывает влияние и ряд других факторов, например ферменты (коллагеназа, гиалуронидаза), ионы, нейромедиаторы и др.

Исходы

При благоприятном течении воспаления в очаге воспаления наблюдается, как правило, полная регенерация ткани — восполнение её погибших и восстановление обратимо повреждённых структурных элементов.

При значительном разрушении участка ткани или органа на месте дефекта паренхиматозных клеток образуется вначале грануляционная ткань, а по мере её созревания — рубец, т.е. наблюдается неполная регенерация.

ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Со времён Галена выделяют острое и хроническое воспаление (рис. 5-24).

Рис. 5-24. Виды воспаления.

ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Острое воспаление характеризуется:

- интенсивным течением и завершением воспаления обычно в течение 1–2 недель (в зависимости от повреждённого органа или ткани, степени и масштаба их альтерации, реактивности организма и др.);
- умеренно выраженной альтерацией и деструкцией тканей, экссудативных и пролиферативных изменений в очаге повреждения при нормергическом

характере воспаления. При гиперергическом его течении в очаге воспаления доминируют альтерация и разрушение тканей.

Хроническое воспаление

Хроническое воспаление может быть первичным и вторичным.

- Если течение воспаления после острого периода приобретает затяжной характер, то оно обозначается как «вторично-хроническое».
- Если воспаление изначально имеет персистирующее — вялое и длительное — течение, его называют «первично-хроническим».

Учитывая, что в очаге хронического воспаления находят большое количество мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов, хроническое воспаление (в том числе специфические его формы при ряде инфБ) обозначают как мононуклеарно-инфильтративное.

Проявления хронического воспаления

Для хронического воспаления характерен ряд признаков: гранулёмы, капсула, некроз, преобладание моноцитарного и лимфоцитарного инфильтрата.

- Формирование гранулём (например, при туберкулёзном, бруцеллёзном или сифилитическом воспалении).
- Значительная инфильтрация очага воспаления различными видами лейкоцитов, но преимущественно моноцитами и лимфоцитами.
- Образование фиброзной капсулы (например, при наличии в ткани инородного тела или отложении солей кальция).
- Частое развитие некроза в центре очага хронического воспаления.

Протекает такое воспаление в течение многих лет и даже всей жизни пациента (например, у больных проказой, туберкулёзом, токсоплазмозом, хроническими формами пневмонии, гломерулонефрита, гепатита, ревматоидного артрита и др.).

Причины хронического воспаления

Причины хронического воспаления многообразны (рис. 5-25).

- Различные формы фагоцитарной недостаточности.
- Длительный стресс и другие состояния, сопровождающиеся повышенной концентрацией в крови катехоламинов и глюкокортикоидов. Указанные группы гормонов подавляют процессы пролиферации, созревание и активность фагоцитов, потенцируют их разрушение.

Рис. 5-25. Основные причины хронического воспаления.

- Повторное повреждение ткани или органа (например, лёгких компонентами пыли), сопровождающееся образованием чужеродных Аг и развитием иммунопатологических реакций.
- Персистирующая инфекция и/или интоксикация (например, хроническая микробная и/или грибковая инфекция нередко сочетается с аллергическими реакциями).
- Патогенное действие факторов иммунной аутоагрессии.

Условия, способствующие хроническому течению воспаления

К условиям, способствующим хроническому, персистирующему течению воспаления, относят многочисленные патогенетические моменты.

- Значительное накопление в очаге воспаления активированных макрофагов. Это характерно для некоторых видов незавершённого фагоцитоза при поглощении фагоцитами возбудителей токсоплазмоза, проказы, бруцеллёза, туберкулёза или при захвате макрофагами органических и неорганических объектов, которые не подвергаются деструкции и экзоцитозу (частиц пыли, макромолекул декстрана и др.).
- Длительная стимуляция макрофагов различными цитокинами, иммунными комплексами, продуктами распада микробов или клеток организма.
- Миграция в очаг воспаления избыточного количества полиморфно-ядерных лейкоцитов. Они вызывают деструкцию матрикса соединительной ткани,

секретируют большое количество БАВ, обусловливающих, в свою очередь, привлечение в зону повреждения мононуклеарных фагоцитов и их активацию.

- Активация ангиогенеза в очаге хронического воспаления. При этом могут образоваться (как при хоминге) венулы с высоким эндотелием. Плазмолемма этих эндотелиальных клеток содержит адрессины, стимулирующие миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг хронического воспаления.
- Названные выше и другие факторы приводят к накоплению в очаге воспаления большого числа активированных макрофагов. Эти клетки, в свою очередь, обеспечивают потенцирование процессов развития хронического воспаления. К числу основных среди них относятся:
  - † повреждение ткани продуктами активированных макрофагов:
    - ‡ гидролазами (протеазами, липазами и др.),
    - ‡ избытком метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенами, Пг, тромбоксаном A_2 и др.),
    - ‡ активными формами кислорода,
    - ‡ продуктами липопероксидации;
  - † образование фиброзной ткани, стимулируемое:
    - ‡ тканевыми факторами роста,
    - ‡ факторами ангиогенеза,
    - ‡ стимуляторами фибриногенеза.
- Характер течения хронического воспаления определяется:
  - † местными факторами (клеточным составом, цитокинами, медиаторами воспаления, характером, степенью и масштабом повреждения ткани и др.);
  - † общими, системными факторами; к ним относят:
    - ‡ гормоны (адреналин, глюкокортикоиды, СТГ, тиреоидные, пролактин, глюкагон и др.),
    - ‡ эндорфины и энкефалины. Так, лимфо- и моноциты в очаге хронического воспаления вырабатывают пептиды, регулирующие синтез ИЛ-1, который определяет уровень продукции кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе. Последний контролирует процессы образования АКТГ и глюкокортикоидов, детерминирующих реакции в очаге хронического воспаления.

Признаки острого воспаления

Признаки острого воспаления и их основные причины подразделяют на местные и общие (системные).

МЕСТНЫЕ ПРИЗНАКИ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Местные признаки острого воспаления сформулированы ещё в античности. К ним отнесены *rubor*, *tumor*, *dolor*, *calor*, *functio laesa*.

Rubor

Причины покраснения (лат. *rubor*):

- артериальная гиперемия;
- увеличение числа, а также расширение артериол и прекапилляров;
- возрастание количества функционирующих капилляров, заполненных артериальной кровью;
- «артериализация» венозной крови, обусловленная повышением содержания HbO_2 в венозной крови.

Tumor

Причины припухлости (лат. *tumor*):

- увеличение кровенаполнения ткани в результате развития артериальной и венозной гиперемии;
- увеличение лимфообразования (в связи с артериальной гиперемией);
- развитие отёка ткани;
- пролиферация в очаге воспаления.

Dolor

Причины боли (лат. *dolor*):

- воздействие на рецепторы медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, кининов, некоторых Пг);
- высокая концентрация H^+, метаболитов (лактата, пирувата и др.);
- деформация ткани при скоплении в ней воспалительного экссудата.

Calor

Причины повышения температуры (лат. *calor*) в зоне воспаления:

- развитие артериальной гиперемии, сопровождающейся увеличением притока более тёплой крови;
- повышение интенсивности обмена веществ, что сочетается с увеличением высвобождения тепловой энергии;
- разобщение процессов окисления и фосфорилирования, обусловленное накоплением в очаге воспаления избытка ВЖК, Ca^{2+} и других агентов.

Functio laesa

Причины нарушения функции (лат. *functio laesa*) органа или ткани:

- повреждающее действие флогогенного фактора;

• развитие в ответ на это альтеративных процессов, сосудистых реакций и экссудации; нередко расстройство функции ограничивается лишь тем органом или тканью, где развивается воспаление, но может нарушаться и жизнедеятельность организма в целом, особенно если воспалительный процесс затрагивает такие органы, как мозг, сердце, печень, железы внутренней секреции, почки.

СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

Системные, общие изменения в организме представлены на рис. 5-26.

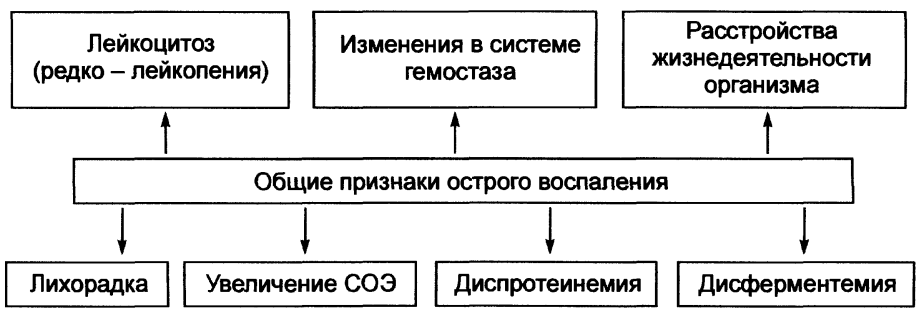


Рис. 5-26. Общие признаки острого воспаления.

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз — увеличение количества лейкоцитов в определённом объёме крови и, как правило, в организме в целом.

Причины

- Действие флогогенного агента, особенно если он относится к микроорганизмам.
- Продукты, образующиеся и высвобождающиеся при повреждении собственных клеток активируют синтез непосредственных стимуляторов лейкопоэза — лейкопоэтинов и/или блокируют активность ингибиторов пролиферации лейкоцитов.

Значение

Лейкоцитоз играет защитную роль, поскольку лейкоциты:

- участвуют в обнаружении, локализации и уничтожении флогогенного агента, а также собственных погибших и повреждённых клеток;
- регулируют развитие воспаления в целом путём синтеза и высвобождения БАВ различных классов.

Оценка характера сдвигов количества лейкоцитов в лейкоцитарной формуле должна учитываться при диагностике воспалительных заболеваний, определении прогноза их развития, эффективности лечения.

Лихорадка

Основная причина лихорадки — образование избытка ИЛ-1 и ИЛ-6, оказывающих, помимо прочего, также и пирогенное действие.

Значение

Развитие лихорадки при воспалении имеет адаптивную направленность. Умеренное повышение температуры тела:

- препятствует размножению многих микроорганизмов,
- снижает устойчивость их к ЛС,
- активирует иммунные реакции,
- стимулирует метаболизм,
- способствует повышению функции клеток ряда органов и тканей.

Чрезмерное повышение температуры тела может нарушать жизнедеятельность организма и снижать его резистентность.

Диспротеинемия

Причины диспротеинемии

- Увеличение в крови фракции глобулинов. Это связано с активацией гуморального звена иммунитета.
- При воспалении, сочетающемся с интоксикацией или расстройством функций ССС, дыхательной, эндокринной и других систем, может нарушаться синтез альбуминов в печени с развитием дисбаланса альбуминов и глобулинов.

Ускорение СОЭ

Причины ускорения СОЭ

- Диспротеинемия.
- Изменение физико-химических параметров крови (развитие ацидоза, гиперкалиемии, увеличение уровня проагрегантов).
- Активация процессов адгезии, агрегации и оседания эритроцитов.

Изменение гормонального статуса организма

Причины

- Активация симпатико-адреналовой системы.
- Стимуляция комплекса гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников.
- Изменение функции желёз внутренней секреции.

Другие общие изменения в организме

При развитии воспаления наблюдаются и иные общие изменения в организме:

- отклонения содержания в биологических жидкостях активности ферментов;
- изменение содержания или активности компонентов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем;
- аллергизация организма.

Таким образом, воспаление, являясь местным процессом, отражает общую, системную реакцию организма на действие флогогенного агента и его последствий.

Принципы терапии воспаления

При разработке схемы лечения воспаления базируются на этиотропном, патогенетическом, саногенетическом и симптоматическом принципах.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

Этиотропный принцип лечения подразумевает устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия на ткани и органы флогогенных факторов.

Примеры реализации этиотропного принципа

- Извлечение из тканей травмирующих инородных предметов.
- Нейтрализация кислот, щелочей и других химических соединений, повреждающих ткани.
- Уничтожение инфекционных агентов, вызывающих воспаление. В последнем случае применяют антимикробные, противопаразитарные и антигрибковые препараты различных групп (ИФН, антибиотики, сульфаниламиды, производные имидазола, триазола, многие другие группы ЛС).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Патогенетический принцип лечения имеет целью блокирование механизма развития воспаления. При этом воздействия направлены на разрыв звеньев патогенеза воспаления, лежащих в основе главным образом процессов альтерации и экссудации.

Примеры

- Стимуляция развития артериальной гиперемии, процессов резорбции жидкости с помощью физиотерапевтических процедур.

- Применение антигистаминных препаратов, иммуностимуляторов и иммуномодуляторов, активаторов эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток и др.

САНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Саногенетический принцип терапии направлен на активацию общих и местных механизмов компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений в тканях и клетках, вызванных флогогенным агентом, а также последствий его влияния. Например, стимуляция иммунных и пролиферативных реакций, развитие артериальной гиперемии, фагоцитоза и др.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Воспаление характеризуется более или менее выраженными изменениями в различных тканях, органах и их физиологических системах. Оно, как правило, сопровождается неприятными и тягостными ощущениями, включая болевые, а также расстройствами жизнедеятельности организма в целом. В связи с этим проводится специальное лечение, направленное на предупреждение или устранение указанных симптомов (с этой целью применяют, например, болеутоляющие, анестезирующие ЛС, транквилизаторы, антистрессорные ЛС, вещества, способствующие нормализации функций органов и физиологических систем).

ГЛАВА 6

НАРУШЕНИЯ ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА

Температура тела является одним из важных параметров гомеостаза. Оптимум температуры организма — необходимое условие эффективного протекания реакций метаболизма, пластических процессов и обновления структур, функционирования органов, тканей, их физиологических систем и деятельности организма в целом.

Благодаря активному поддержанию необходимого диапазона температуры внутренней среды гомойотермные организмы (по сравнении с пойкилотермными) обладают, помимо прочих, двумя преимуществами: 1) стабильным уровнем жизнедеятельности в оптимальных условиях существования и 2) эффективным приспособлением к меняющимся условиям существования, включая экстремальные.

Воздействие различных агентов может привести к изменению теплового баланса организма. В результате развиваются либо гипертермические, либо гипотермические состояния (рис. 6-1).

Гипертермические состояния характеризуются повышением, а гипотермические — понижением температуры тела выше и ниже нормы соответственно. Чаще эти отклонения носят временный, обратимый характер. Однако если патогенный агент обладает высоким повреждающим действием, а адаптивные механизмы организма недостаточны, то указанные состояния могут затянуться или даже привести к смерти организма.

Гипертермические состояния

К гипертермическим состояниям относятся перегревание организма (или собственно гипертермия), тепловой удар, солнечный удар, лихорадка, различные гипертермические реакции.

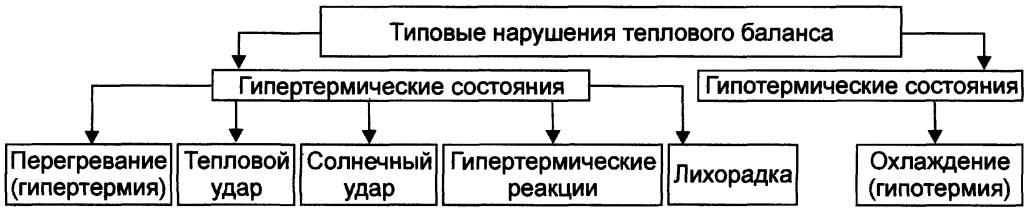


Рис. 6-1. Типовые нарушения теплового баланса.

ГИПЕРТЕРМИЯ

Человек в течение жизни нередко подвергается чрезмерным тепловым воздействиям: в быту, на производстве, во время спортивных соревнований, при различных авариях и в других ситуациях. Результатом этого может быть гипертермия.

ГИПЕРТЕРМИЯ —

- типовая форма расстройства теплового обмена,
- возникающая в результате действия высокой температуры окружающей среды
  и/или нарушения процессов теплоотдачи организма;
- характеризуется нарушением (срывом) механизмов теплорегуляции,
- проявляется повышением температуры тела выше нормы.

Этиология

Причинами гипертермии являются:

- высокая температура окружающей среды;
- агенты, препятствующие реализации механизмов теплоотдачи организма;
- разобщители процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях.

В реальной ситуации эти факторы могут действовать содружественно и повышать возможность возникновения гипертермии.

Высокая температура окружающей среды наблюдается:

- в регионах земного шара с жарким климатом (в пустынях, тропических и субтропических климатических зонах), а также в средних широтах в жаркое летнее время при сильной инсоляции, особенно при выполнении значительной физической нагрузки в условиях высокой влажности и неподвижности воздуха;
- в производственных условиях (на металлургических и литейных заводах, при стекло- и сталеварении);
- при ликвидации пожаров;
- во время боевых операций и аварийных ситуаций;

- при чрезмерно длительном нахождении в «сухой» или «влажной» бане, особенно у людей с низкой резистентностью к высокой температуре — у стариков, детей, больных или истощённых.

Снижение эффективности процессов теплоотдачи является следствием:

- первичного расстройства механизмов терморегуляции (например, при повреждении структур гипоталамуса, участвующих в регуляции температурного режима организма);
- нарушения процессов отдачи тепла в окружающую среду (например, у тучных людей, при снижении влагопроницаемости одежды, высокой влажности воздуха).

Разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях клеток сопровождается увеличением образования доли свободной энергии, выделяющейся в виде тепла. При значительной степени разобщения может накапливаться тепло, которое организм не способен вывести, что и приводит к развитию гипертермии. Разобщение окисления и фосфорилирования может быть вызвано:

- экзогенными факторами (например, при попадании в организм 2,4-динитрофенола, дикумарола, олигомицина, амитала, препаратов, содержащих Ca^{2+} и др.);
- эндогенными агентами (например, избытком йодсодержащих тиреоидных гормонов, катехоламинов, прогестерона, ВЖК и митохондриальными разобщителями — термогенинами).

Факторы риска

Важными условиями (факторами риска), способствующими развитию гипертермии, являются:

- факторы, снижающие эффективность процессов теплоотдачи (значительная влажность воздуха, воздухо- и влагонепроницаемая одежда);
- воздействия, повышающие активность реакций теплопродукции (интенсивная мышечная работа);
- возраст (легче развивается гипертермия у детей и стариков, у которых понижена эффективность системы терморегуляции);
- некоторые заболевания (гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, эндокринопатии, гипертиреоз, ожирение, вегетососудистая дистония).

Патогенез гипертермии

Воздействие на организм различных видов тепла реализуется по-разному. Конвекционное и кондукционное тепло вызывает вначале нагревание кожи, подкожной клетчатки и крови, циркулирующей в этих тканях, и лишь затем — внутренних органов и тканей. Радиационное тепло, к которому от-

носится инфракрасное излучение, прогревает и поверхностные, и глубокие ткани одновременно.

Стадии гипертермии

Гипертермия, как правило, процесс стадийный. При действии гипертермического фактора в организме включается триада экстренных адаптивных реакций:

1) поведенческая («уход» от действия теплового фактора);

2) интенсификация процессов теплоотдачи и снижение активности теплопродукции;

3) стресс-реакция.

В большинстве случаев указанные реакции препятствуют перегреванию организма и нарушению его жизнедеятельности. Однако нередко эти механизмы оказываются недостаточными, что сопровождается перенапряжением и срывом системы терморегуляции организма и развитием гипертермии. Иначе говоря, перегревание (в отличие от лихорадки) вызывает нарушение механизмов терморегуляции.

В ходе развития гипертермии условно выделяют две основные стадии:

- компенсации (адаптации);
- декомпенсации (деадаптации) механизмов терморегуляции организма.
- Иногда выделяют финальную стадию гипертермии — гипертермическую кому.

Механизм развития гипертермии включает комплекс адаптивных и патогенных реакций организма. На начальной стадии доминируют первые, на последующих (если компенсаторные и защитные реакции оказались недостаточными) — преобладают процессы повреждения. На каждой из стадий гипертермии в организме развиваются характерные метаболические, физико-химические, структурные и функциональные изменения.

Стадия компенсации

Стадия компенсации характеризуется активацией экстренных механизмов адаптации организма к перегреванию. Эти механизмы направлены на увеличение теплоотдачи и снижение теплопродукции. В результате температура тела хотя и повышается, но остаётся в пределах верхней границы нормального диапазона. Проявления гипертермии в значительной мере определяются температурой окружающей среды.

- При повышении внешней температуры до **30—31 °С** происходят:

  † расширение артериальных сосудов кожи и подкожной клетчатки, увеличивается их кровенаполнение;

  † увеличение температуры поверхностных тканей.

Эти изменения направлены на отдачу организмом избытка тепла путём конвекции, теплопроведения и радиации. Однако по мере повышения

температуры окружающей среды эффективность указанных механизмов теплоотдачи снижается.

- При внешней температуре, равной **32–33 °С** и выше:
  - † Прекращается отдача тепла конвекцией и радиацией.
  - † Ведущее значение начинает приобретать теплоотдача путём потоотделения и испарения влаги с поверхности тела и дыхательных путей. При этом испарение 1 мл пота обеспечивает потерю примерно 0,6 ккал тепла. Существенно, что повышенное потоотделение активирует другие механизмы теплоотдачи в коже.
  - † Потовые железы наряду с экскрецией воды синтезируют и выделяют в кровь калликреин, расщепляющий α_2-глобулин. Это ведёт к образованию в крови каллидина, брадикинина и других кининов. Кинины, в свою очередь, обеспечивают двоякие эффекты:
    - ‡ расширение артериол кожи и подкожной клетчатки;
    - ‡ потенцирование потоотделения.

    В целом, учитывая значительную поверхность кожи, эти эффекты кининов существенно увеличивают теплоотдачу организма, тормозя нарастание его температуры.
  - † На стадии компенсации также изменяются функции органов и физиологических систем. К этим изменениям относятся:
    - ‡ увеличение ЧСС и минутного выброса сердца в связи с активацией симпатико-адреналовой системы;
    - ‡ перераспределение кровотока с развитием феномена его централизации;
    - ‡ тенденция к повышению АД. Причиной этого является повышение сердечного выброса крови;
    - ‡ уменьшение объёма альвеолярной вентиляции, потребления кислорода тканями и выделения ими углекислого газа. Это свидетельствует о снижении интенсивности окислительных процессов в организме.
  - † На стадии компенсации гипертермии развивается так называемый **тепловой неврастенический синдром**. Он характеризуется падением работоспособности, вялостью, слабостью и апатией, сонливостью, гиподинамией, нарушениями сна, раздражительностью, головными болями.
- При внешней температуре **38–39 °С** температура тела повышается на 1,5–2 °С по сравнению с нормой. Это сопровождается:
  - † расширением артериол и выраженной гиперемией кожи и слизистых оболочек;
  - † профузным потоотделением и тягостным ощущением жара;
  - † увеличением ударного и минутного выбросов сердца (в связи с дальнейшей активацией симпатико-адреналовой и гипоталамо-надпочечниковой систем);
  - † повышением систолического давления; диастолическое давление при этом продолжает снижаться в результате уменьшения тонуса стенок артериол;

† увеличением объёма лёгочной вентиляции, утилизации кислорода и выведения углекислоты; это свидетельствует об увеличении интенсивности окислительного метаболизма, но не (!) о его энергетической эффективности;

† гипокапнией и развитием газового алкалоза в связи с гипервентиляцией лёгких; при выраженной гипертермии алкалоз быстро сменяется метаболическим ацидозом, что является результатом:

‡ нарушения кровообращения в тканях;

‡ развития циркуляторной и тканевой гипоксии;

‡ подавления активности ферментов, участвующих в обменных реакциях;

† гипогидратацией и увеличением вязкости крови, которые являются результатом значительного и длительного потоотделения;

† потерей водорастворимых витаминов;

† повышенным выведением из организма Cl^-, K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} и других ионов;

† при воздействии избыточного тепла развивается **стресс-реакция**, выражающаяся:

‡ активацией симпатико-адреналовой системы и повышением в крови уровня катехоламинов;

‡ увеличением выброса кортико- и тиролиберина, что ведёт к выбросу в кровь глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов с развитием определяемых ими адаптивных реакций.

Стадия декомпенсации

Стадия декомпенсации характеризуется срывом и неэффективностью как центральных, так и местных механизмов терморегуляции, что и приводит к нарушению температурного гомеостаза организма (рис. 6-2).

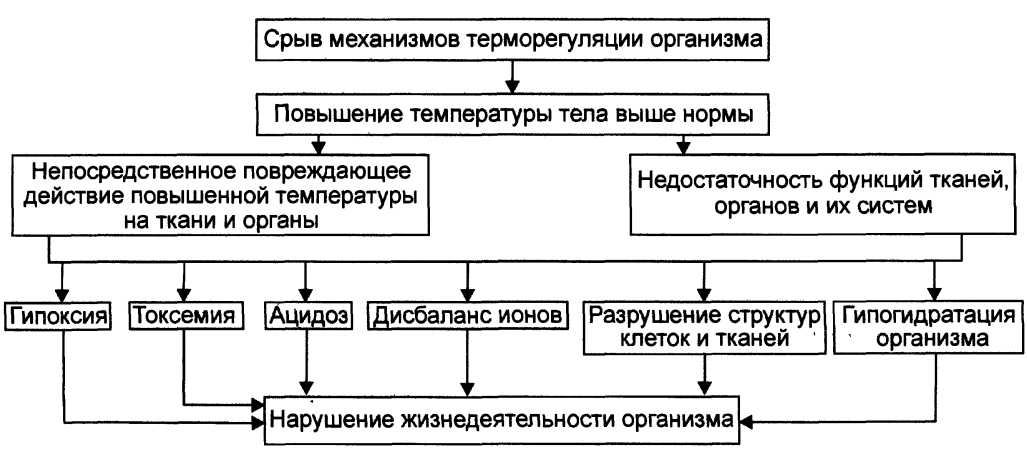


Рис. 6-2. Основные патогенные факторы гипертермии на стадии декомпенсации системы терморегуляции.

Нарушение температурного гомеостаза организма является главным звеном патогенеза гипертермии на стадии декомпенсации.

- Температура внутренней среды организма может повыситься до 41–43 °С, поскольку тепловая нагрузка значительно преобладает над эффективностью механизмов теплоотдачи. В связи с этим наблюдается:
  - † сильное покраснение кожи, она становится сухой и горячей;
  - † потоотделение уменьшается, нередко отмечается лишь скудный липкий пот; сухость кожи считают важным признаком нарастающей гипертермии.
- Повышение температуры организма до 42–43 °С характеризуется изменениями функций органов и их систем.
  - † Усугубляются расстройства функции ССС и развивается так называемый **гипертермический кардиоваскулярный синдром**:
    - ‡ нарастает тахикардия;
    - ‡ снижается ударный выброс сердца;
    - ‡ минутный выброс обеспечивается главным образом за счёт увеличенной ЧСС;
    - ‡ систолическое давление может ненадолго возрастать, а диастолическое снижается;
    - ‡ развиваются расстройства микроциркуляции;
    - ‡ появляются признаки сладж-синдрома, диссеминированного внутрисосудистого свёртывания белков крови (ДВС-синдром) и фибринолиза.
  - † **Ацидоз**. В связи с нарастанием ацидоза:
    - ‡ увеличиваются вентиляция лёгких и выделение углекислоты;
    - ‡ повышается потребление кислорода;
    - ‡ снижается диссоциация HbO_2. Последнее в сочетании с циркуляторными расстройствами усугубляет состояние гипоксемии и гипоксии. Это, в свою очередь, обусловливает активацию гликолиза, нарастание расстройств энергообеспечения тканей и степени ацидоза.
  - † **Гипогидратация**. Организм теряет большое количество жидкости в результате повышенного потоотделения, а также мочеобразования, что ведёт к нарастающей гипогидратации организма. При этом потеря 9–10% жидкости сочетается с существенными расстройствами жизнедеятельности. Это состояние обозначают как «синдром пустынной болезни».
  - † Развиваются существенные **метаболические и физико-химические расстройства**:
    - ‡ теряются Cl^-, K^+, Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+} и другие ионы;
    - ‡ из организма выводятся водорастворимые витамины;
    - ‡ повышается вязкость крови.
  - † На стадии декомпенсации нарастают **признаки истощения стресс-реакции** и лежащая в основе этого надпочечниковая и тиреоидная недостаточ-

ность: наблюдаются гиподинамия, мышечная слабость, снижение сократительной функции миокарда, развитие гипотензии, вплоть до коллапса.

† В результате непосредственного патогенного действия тепла на клетки органов и тканей изменяются структура и функция белков, нуклеиновых кислот, липидов, мембран, кинетика ферментативных реакций.

† Увеличивается концентрация в плазме крови так называемых молекул средней массы (от 500 до 5000 Д). К ним относятся олигосахариды, полиамины, пептиды, нуклеотиды, глико- и нуклеопротеины. Указанные соединения обладают высокой цитотоксичностью.

† Появляются белки теплового шока.

† Существенно модифицируется физико-химическое состояние липидов клеток. В условиях гипертермии происходит:

‡ модификация липидов (в том числе необратимая) в связи с активацией свободнорадикальных и перекисных реакций;

‡ увеличение текучести мембранных липидов, что нарушает ультраструктуру и функциональные свойства мембран.

† Значительно повышается содержание в тканях мозга, печени, лёгких, мышц продуктов липопероксидации — диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов. Они выявляются как в первые 2–3 мин от начала воздействия теплового фактора, так и при развитии теплового удара. В последнем случае концентрация указанных агентов возрастает в 8–10 раз по сравнению с нормой. Одновременно с этим регистрируются признаки подавления антиоксидантных ферментов тканей.

† Увеличивается скорость метаболических реакций.

• Интенсивность и степень декомпенсации механизмов теплорегуляции на II стадии гипертермии определяются многими факторами. Ведущее значение среди них имеет скорость и величина повышения температуры окружающей среды. Чем они выше, тем быстрее и выраженнее нарастают расстройства жизнедеятельности организма. Так, повышение температуры тела до 42 °С при температуре окружающего воздуха 60 °С достигается за 6 ч, а при 80 °С — за 40 мин.

Проявления гипертермии

На стадии компенсации общее состояние обычно удовлетворительное. Наблюдаются: слабость, вялость и сонливость, снижение работоспособности и двигательной активности, ощущение жара, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» и потемнение в глазах.

На стадии декомпенсации самочувствие резко ухудшается, развивается нарастающая слабость, регистрируется сердцебиение, появляется пульсирующая головная боль, формируются ощущение сильной жары и чувство жажды, развивается сухость губ, полости рта и глотки, отмечается психическое

возбуждение и двигательное беспокойство, нередко наблюдаются тошнота и рвота.

При гипертермической коме изменяется сознание: развивается оглушённость и потеря сознания; могут наблюдаться подёргивания отдельных мышц, клонические и тетанические судороги, нистагм, расширение зрачков, сменяющееся их сужением.

Гипертермия может сопровождаться (особенно при гипертермической коме) отёком мозга и его оболочек, альтерацией и гибелью нейронов, дистрофией миокарда, печени, почек, венозной гиперемией и петехиальными кровоизлияниями в мозге, сердце, почках и других органах. У некоторых пациентов развиваются значительные нервно-психические расстройства (бред, галлюцинации, глубокие расстройства дыхания, вплоть до его периодических форм).

Исходы

При неблагоприятном течении гипертермии и отсутствии врачебной помощи пострадавшие погибают, не приходя в сознание, в результате крайней степени недостаточности кровообращения, прекращения сердечной деятельности и дыхания (рис. 6-3).

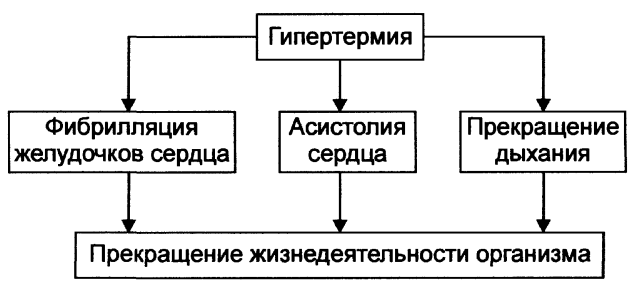


Рис. 6-3. Основные причины смерти при гипертермии.

Считается, что для человека критической температурой тела (измеряемой в прямой кишке), приводящей к гибели организма, является 42–44 °С. Смерть может наступить и при более низкой температуре. Это определяется тем, что при гипертермии организм подвергается действию не только такого патогенного фактора как чрезмерная температура, но и других факторов, вторично формирующихся в организме, — некомпенсированных сдвигов pH, содержания ионов и воды; накопления избытка токсичных продуктов обмена веществ; последствий недостаточной функции органов и физиологических систем: ССС, внешнего дыхания, крови, почек, печени и др.

ТЕПЛОВОЙ УДАР

Тепловой удар — своеобразная форма гипертермии. Это своеобразие заключается в остроте развития гипертермии с быстрым достижением опасных для

жизни значений температуры тела (ректальной) 42–43 °С. Другими словами, тепловой удар — следствие быстрого истощения и срыва приспособительных процессов, характерных для стадии компенсации гипертермии.

Причины

- Действие теплового фактора высокой интенсивности.
- Низкая эффективность механизмов адаптации организма к повышенной температуре внешней среды.

Патогенез

Перегревание организма после кратковременной (иногда клинически не определяемой) стадии компенсации быстро приводит к срыву механизмов терморегуляции и интенсивному нарастанию температуры тела. Последняя имеет тенденцию приближаться к температуре внешней среды. Следовательно, тепловой удар — гипертермия с непродолжительной стадией компенсации, быстро переходящая в стадию декомпенсации.

Тепловой удар сходен со стадией декомпенсации механизмов терморегуляции при гипертермии, но с быстрым истощением адаптивных механизмов. Тяжесть течения, как правило, более выражена, чем при гипертермии. В связи с этим летальность при тепловом ударе достигает 30%.

Смерть пациентов при тепловом ударе является результатом острой прогрессирующей интоксикации, сердечной недостаточности, остановки дыхания.

Интоксикация

Интоксикация организма при тепловом ударе (как и на стадии декомпенсации гипертермии) — существенное и закономерное звено его патогенеза. При этом степень интоксикации коррелирует с величиной нарастания температуры тела. Патогенез интоксикации представлен на рис. 6-4.

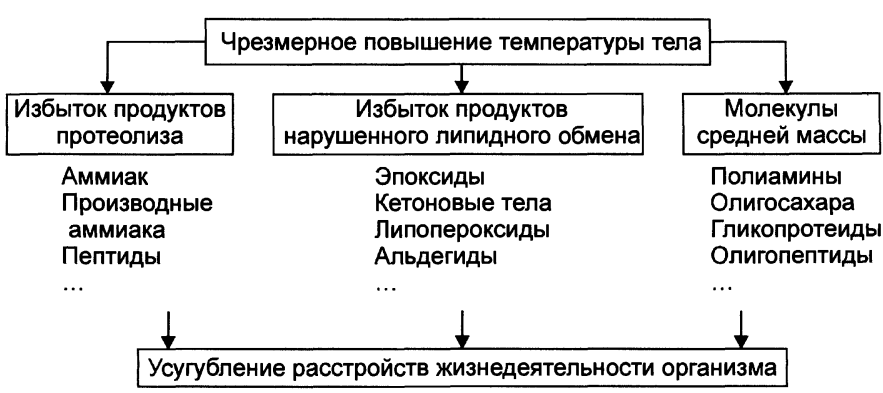


Рис. 6-4. Факторы интоксикации организма при тепловом ударе.

Основные токсины, накапливающиеся при гипертермии и тепловом ударе.

- Аммиак и его производные (как результат повышенного протеолиза, нарушенной экскреторной функции почек и протеосинтетической функции печени).
- Продукты нарушенного липидного обмена (КТ, эпоксиды, липопероксиды, гидроперекиси липидов, их альдегиды и др.).
- Токсичные молекулы средней массы (500–5000 Д): полиамины, олигосахара, олигопептиды, гликопротеины и др.

Интоксикация организма сопровождается:

- гемолизом эритроцитов,
- повышением проницаемости стенок микрососудов,
- нарушениями гемостаза: увеличением вязкости крови, развитием системной гиперкоагуляции, микротромбоза и синдрома ДВС;
- расстройством микрогемоциркуляции.

О важной роли интоксикации в патогенезе теплового удара свидетельствует факт отставленной во времени смерти пострадавших: большинство из них погибают через несколько часов после прекращения действия чрезмерного тепла, когда температура тела приближается к нормальному диапазону.

Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность — закономерно выявляющийся у всех пациентов с гипертермией и тепловым ударом патогенетический фактор.

Сердечная недостаточность является результатом:

- острых дистрофических изменений в миокарде,
- нарушения актомиозинового взаимодействия,
- недостаточности энергетического обеспечения кардиомиоцитов,
- повреждения мембран и ферментов клеток миокарда,
- дисбаланса ионов и воды в кардиомиоцитах.

При развитии сердечной недостаточности у пострадавших наблюдается:

- снижение АД, перфузионного давления и скорости кровотока,
- возрастание венозного давления,
- нарушения органно-тканевой и микрогемоциркуляции,
- развитие почечной недостаточности,
- формирование циркуляторной гипоксии,
- ацидоз.

Остановка дыхания

Прекращение деятельности дыхательного центра и гибель пострадавшего являются результатом:

- нарастающего энергодефицита в ткани головного мозга,
- отёка и кровоизлияния в мозг.

СОЛНЕЧНЫЙ УДАР

Солнечный удар, являясь одной из форм гипертермических состояний, имеет ряд отличий от гипертермии как по причине, так и по механизмам развития.

Причина

Причиной солнечного удара является прямое воздействие энергии солнечного излучения на организм. Наибольшее патогенное действие, наряду с другими, оказывает инфракрасная часть солнечной радиации, т.е. радиационное тепло. Последнее, в отличие от конвекционного и кондукционного тепла, одновременно прогревает и поверхностные, и глубокие ткани организма. Кроме того, инфракрасная радиация, действуя на весь организм, интенсивно прогревает и ткань головного мозга, в котором располагаются нейроны центра терморегуляции. В связи с этим солнечный удар развивается быстротечно и чреват смертельным исходом.

Патогенез

Патогенез солнечного удара — комбинация механизмов гипертермии и собственно солнечного удара (рис. 6-5). Ведущими являются различные поражения ЦНС.

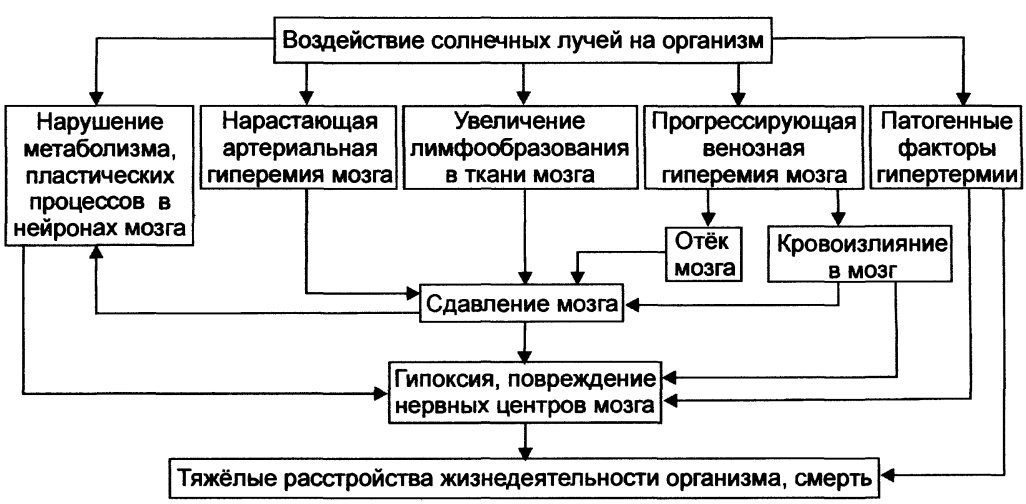


Рис. 6-5. Основные патогенетические факторы солнечного удара.

- Нарастающая артериальная гиперемия головного мозга.

  Причины:

  † Повышение температуры мозга под влиянием инфракрасного (теплового) излучения солнечного света.

  † БАВ, образующиеся непосредственно в ткани мозга: кинины, аденозин, ацетилхолин и др.

  Длительное действие тепла и различных вазодилататоров снижает нейро- и миогенный тонус стенок артериол с развитием патологической (!) формы артериальной гиперемии по нейромиопаралитическому механизму. Артериальная гиперемия ведёт к увеличению кровенаполнения ткани. Для мозга, находящегося в замкнутом пространстве костного черепа, это означает его сдавление.

- Увеличение (в условиях артериальной гиперемии) лимфообразования и наполнения лимфатических сосудов избытком лимфы, что ведёт к нарастанию сдавления вещества головного мозга.

- Прогрессирующая венозная гиперемия мозга. Её причиной является сдавление мозга, в том числе находящихся в нём венозных сосудов и синусов.

  В свою очередь, венозная гиперемия приводит к развитию гипоксии мозга, отёку мозга и мелкоочаговым кровоизлияниям в мозг. В результате появляется очаговая симптоматика в виде различных нейрогенных нарушений чувствительности, движения и вегетативных функций.

- Нарастающие нарушения метаболизма, энергетического обеспечения и пластических процессов в нейронах мозга. Это потенцирует декомпенсацию механизмов терморегуляции, расстройства функций ССС, дыхания, желёз внутренней секреции, крови, других систем и органов. При тяжёлых изменениях в мозге пострадавший теряет сознание, развивается кома.

Учитывая интенсивное нарастание гипертермии и нарушений жизнедеятельности организма, солнечный удар чреват высокой вероятностью смерти (в связи с нарушением функций ССС и дыхательной системы), а также развитием параличей, расстройств чувствительности и нервной трофики.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Лечение пострадавших организуют с учётом этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

Этиотропная терапия

Этиотропное лечение направлено на прекращение действия причины гипертермии у данного пациента и факторов риска. С этой целью используют различные методы, направленные на прекращение действия:

- высокой температуры,
- разобщителей окислительного фосфорилирования,
- факторов, тормозящих теплоотдачу организма.

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия имеет целью:

- блокаду ключевых механизмов гипертермии,
- стимуляцию адаптивных процессов (компенсации, защиты, восстановления).

Эти цели достигаются путём:

- нормализации функций ССС, дыхания, объёма и вязкости крови, механизмов нейрогуморальной регуляции функции потовых желёз, коррекции нарушений обмена веществ;
- устранения сдвигов важнейших параметров гомеостаза (pH, осмотического и онкотического давления крови, объёма её циркулирующей фракции и вязкости, АД);
- дезинтоксикации организма (введением плазмозаменителей, буферных растворов, плазмы крови, а также стимуляции экскреторной функции почек по выведению с мочой продуктов нарушенного метаболизма и токсичных соединений, образующихся при гипертермии).

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение при гипертермических состояниях направлено на:

- устранение неприятных и тягостных ощущений, усугубляющих состояние пострадавшего («невыносимой» головной боли, повышенной чувствительности кожи и слизистых оболочек к теплу, чувства страха смерти, депрессии и т.п.);
- лечение осложнений и сопутствующих патологических процессов.

Профилактика гипертермических состояний имеет главной целью предотвращение возможности и/или уменьшение степени и длительности воздействия на организм теплового фактора. С этой целью при жизни и работе в условиях жары:

- препятствуют прямому действию солнечных лучей на организм, что достигается с помощью тентов, навесов, карнизов и козырьков;
- снабжают жилые и производственные помещения вентиляторами, кондиционерами воздуха, распылителями влаги, душевыми установками;
- организуют работающим на открытом воздухе периодический отдых в местах, защищённых от прямых солнечных лучей, в комфортных условиях;

- планируют работу на открытом воздухе в прохладное утреннее и вечернее время, а отдых и работу в помещениях — в жаркий период дня;
- организуют рациональный водно-солевой режим.

Потребление жидкости должно быть достаточным для утоления жажды. При этом рекомендуется дробный приём воды в небольших количествах. В связи со значительной потерей массы тела, обусловленной потоотделением и испарением влаги со слизистых оболочек дыхательных путей, рекомендуется питьё жидкости, содержащей соли натрия, калия, магния и др., а также употребление пищи, богатой углеводами и белками при сниженном содержании жиров. Это способствует удержанию в организме жидкости, препятствует её потере и уменьшает потребление воды.

Лихорадка

Лихорадка — общая неспецифическая реакция организма, в большинстве случаев развивающаяся в ответ на попадание в организм и/или образование в нём пирогена. Важным проявлением лихорадки является повышение температуры тела, малозависящее от температуры окружающей среды. Лихорадка отличается от других гипертермических состояний сохранением механизмов терморегуляции на всех этапах её развития.

ЛИХОРАДКА —

- типовая терморегуляторная реакция организма на действие пирогенного фактора;
- характеризуется динамической перестройкой функции системы терморегуляции;
- проявляется временным повышением температуры тела выше нормы.

ЭТИОЛОГИЯ

Причина лихорадки — пироген. По критерию происхождения различают инфекционные и неинфекционные пирогены (рис. 6-6).

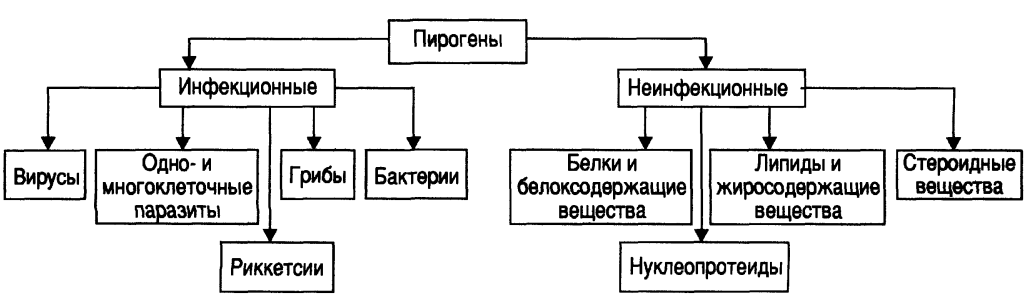


Рис. 6-6. Основные виды первичных пирогенов по их происхождению.

Пирогены инфекционные

Пирогены инфекционного происхождения являются наиболее частой причиной лихорадки. Существенно, что лихорадочную реакцию запускают не эти пирогены (их называют первичными), а формирующиеся в организме под их влиянием вторичные (истинные) пирогены, выделяемые разными клетками (преимущественно макрофагами и нейтрофилами). К инфекционным пирогенам отнесены липополисахариды, липотейхоевые кислоты, а также эндо- и экзотоксины, выступающие в роли суперантигенов.

Липополисахариды

Наибольшей пирогенностью обладают липополисахариды (ЛПС, эндотоксин). ЛПС входит в состав мембран микробов, главным образом грамотрицательных. Из трёх составных частей ЛПС — липида А, белка и полисахарида — пирогенное действие свойственно липиду А. Микробный пироген термостабилен, обладает малой токсичностью и не имеет групповой специфичности. Пирогену, вызывающему лихорадочную реакцию, не свойственны токсичность и патогенность. Последние два качества определяются другими (непирогенными) компонентами микробов. Так, высокопатогенные возбудители холеры, столбняка, ботулизма не обладают значительным пирогенным свойством. Пирогенное свойство липида А используется в медицине с лечебной целью при применении фармакологического препарата пирогенала, получаемого из оболочек отдельных бактерий.

Липотейхоевая кислота

Грамположительные микробы содержат липотейхоевую кислоту и пептидогликаны, обладающие пирогенным свойством.

Суперантигены

Многочисленные эндо- и экзотоксины стафилококков и стрептококков выступают в качестве суперантигенов — поликлональных активаторов рецепторов Т-лимфоцитов с последующими многочисленными эффектами такой активации и в том числе выбросом из макрофагов и нейтрофилов различных цитокинов (в том числе вторичных пирогенов).

Неинфекционные пирогены

Пирогены неинфекционного генеза также способны вызывать лихорадку. По структуре они чаще всего являются белками, жирами, реже — нуклеиновыми кислотами или нуклеопротеинами, стероидными веществами. Парентеральное введение в организм стерильных белок- и/или жиросодержащих веществ (цельной крови, сыворотки, плазмы, вакцин, Ig, жировых эмульсий) сопровождается развитием лихорадки. Кроме того, более или менее выраженная лихорадочная реакция всегда наблюдается при асептических травмах, некрозе органов и тканей (инфаркте миокарда, лёгкого, селезёнки, инсульте, распаде опухолей и др.), гемолизе эритроцитов, неинфекционном воспалении, аллергических реакциях. При всех указанных состояниях в организме высвобождаются неинфекционные пирогены.

Первичные и вторичные пирогены

После попадания в организм или образовании в нём указанных выше инфекционных и/или неинфекционных пирогенных агентов в крови в течение 30–70 мин увеличивается содержание пептидов, обладающих пирогенной активностью в ничтожно малой дозе. Эти вещества образуются главным образом в фагоцитирующих лейкоцитах (грануло- и агранулоцитах: нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, а также в лимфоцитах, хотя в них в меньшем количестве). Пирогенные агенты опосредованно вызывают экспрессию генов, кодирующих синтез цитокинов (пирогенных лейкокинов, см. рис. 6-7).

Рис. 6-7. Основные звенья механизма развития лихорадки на стадии I.

- Попадающие в организм или образующиеся в нём пирогенные вещества (ЛПС, липид А, капсулы микроорганизмов, белок- и жиросодержащие вещества, а также некоторые другие соединения) обозначили как первичные пирогены.
- Образующиеся в лейкоцитах цитокины (лейкокины) называют вторичными, истинными, или лейкоцитарными пирогенами.

Лейкоцитарные пирогены

Лейкоцитарные пирогены относятся к классу цитокинов, т.е. факторов межклеточного информационного взаимодействия. Среди большого числа цитокинов лишь несколько обладают высокой (хотя и неспецифической) пирогенной активностью. К числу пирогенных относятся ИЛ-1 (ранее обозначавшийся как «эндогенный пироген»), ИЛ-6, ФНО, γ-ИФН.

Пирогенные цитокины не обладают видовой специфичностью и термолабильны (в отличие от инфекционного пирогена липида А). При повторном образовании в организме (или при повторном парентеральном его введении) дают такой же эффект, что и при первом (т.е. они не вызывают формирования толерантности к ним, что также отличает их от бактериального пирогена).

Таким образом,

ПИРОГЕНЫ —

- проникают в организм и/или образуются в нём самом;
- стимулируют образование истинных — лейкоцитарных пирогенов, которые и вызывают лихорадочную реакцию.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ

Лихорадочная реакция — динамичный и стадийный процесс. По критерию изменения температуры тела выделяют три стадии лихорадки: **I.** подъёма температуры, **II.** стояния температуры на повышенном уровне и **III.** снижения температуры до значений нормального диапазона.

I. Стадия подъёма температуры тела

Стадия подъёма температуры тела (стадия I, *st. incrementi*) характеризуется накоплением в организме дополнительного количества тепла за счёт преобладания теплопродукции над теплоотдачей.

- Пирогенные цитокины, синтезированные лейкоцитами, из крови проникают через гематоэнцефалический барьер и в преоптической зоне переднего гипоталамуса взаимодействуют с рецепторами нервных клеток центра терморегуляции. В результате активируется мембраносвязанная фосфолипаза A_2 и включается метаболический каскад арахидоновой кислоты.
- В нейронах центра терморегуляции значительно повышается активность циклооксигеназы. Результатом этого является увеличение концентрации в нейронах $ПгЕ_2$.
- **Образование $ПгЕ_2$ — одно из ключевых звеньев развития лихорадки**. Аргументом этому является факт предотвращения синтеза $ПгЕ_2$ и как следствие — развития лихорадочной реакции при подавлении активности циклооксигеназы нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС, например, аспирином, диклофенаком натрия и т.д.).
- $ПгЕ_2$ активирует аденилатциклазу, катализирующую образование в нейронах циклического 3′,5′-аденозинмонофосфата (цАМФ). Это, в свою очередь, повышает активность цАМФ-зависимых протеинкиназ и других ферментов.
- Развивающееся в связи с этим изменение обмена веществ в нейронах приводит к снижению порога возбудимости холодовых рецепторов (т.е. к повышению их чувствительности).

- Благодаря этому нормальная температура крови воспринимается как пониженная: импульсация холодочувствительных нейронов в адрес эффекторных нейронов заднего гипоталамуса значительно возрастает. В связи с этим так называемая температурная **установочная точка** центра теплорегуляции повышается.

Описанные выше изменения являются центральным звеном механизма развития стадии I лихорадки (рис. 6-8). Позднее присоединяются и периферические механизмы.

С момента сдвига «установочной точки» эффективность механизмов теплопродукции доминирует над эффективностью процессов теплоотдачи.

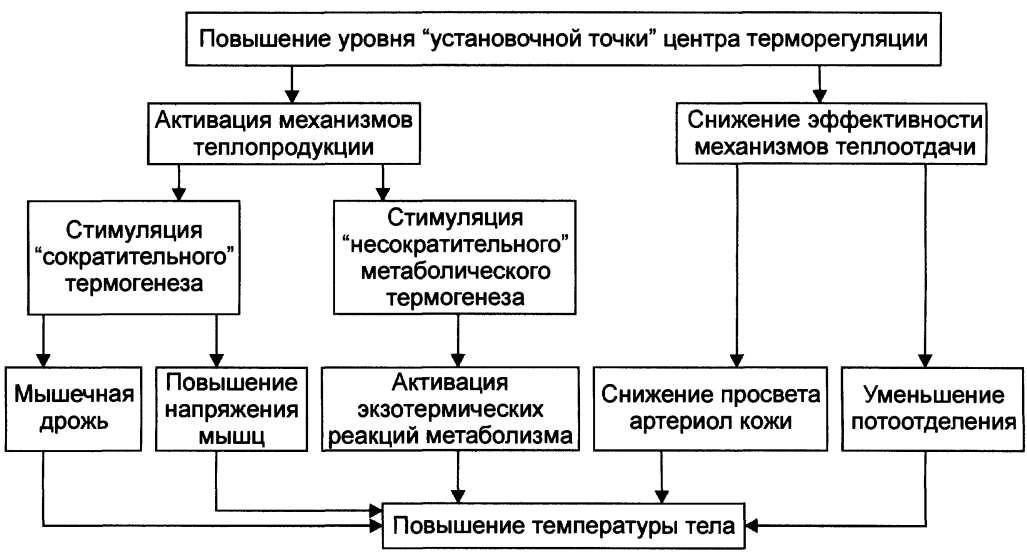


Рис. 6-8. Механизмы повышения температуры тела при развитии лихорадки на стадии I.

Теплоотдача

Теплоотдача снижается в результате активации (под влиянием эфферентной импульсации от холодочувствительных нейронов центра терморегуляции) нейронов ядер симпатико-адреналовой системы, находящихся в задних отделах гипоталамуса.

- Повышение симпатико-адреналовых влияний приводит к генерализованному сужению просвета артериол кожи и подкожной клетчатки, уменьшению их кровенаполнения, что значительно снижает величину теплоотдачи организма. В связи с этим кожа бледнеет (признак её ишемии), а температура кожи значительно понижается.
- Снижение температуры кожи вызывает увеличение афферентной импульсации от её холодовых терморецепторов к нейронам центра терморегуляции, а также к ретикулярной формации, особенно среднего мозга.

Термогенез

- Активация структур ретикулярной формации ствола мозга стимулирует процессы сократительного мышечного термогенеза в связи с возбуждением γ- и α-мотонейронов спинного мозга. Последние вызывают тоническое напряжение скелетных мышц, получившее название терморегуляторного миотонического состояния. Это сопровождается активацией экзотермического обмена веществ в мышцах, сочетающейся с повышением выделения тепла и температуры тела.

- Нарастающая эфферентная импульсация нейронов заднего гипоталамуса и ретикулярной формации стволовой части мозга обусловливает синхронизацию сокращений отдельных мышечных пучков скелетной мускулатуры (включая жевательную, что сопровождается феноменом «стучания зубов»), которая проявляется как мышечная дрожь. Дрожь обеспечивает интенсивное образование тепла и повышение температуры тела. Это объясняется тем, что при дрожании мышц (не сочетающимся с выполнением внешней работы) значительная часть энергии, образующейся при окислении субстратов, высвобождается в виде тепла.

Сократительный термогенез

Так называемый сократительный термогенез, включающий терморегуляторное миотоническое состояние и мышечную дрожь скелетных мышц, является одним из главных механизмов теплопродукции в организме и повышения температуры тела при лихорадке. Доказательством этому является то, что фармакологическая блокада сократительного термогенеза (например, с помощью миорелаксантов) увеличивает латентный период лихорадочной реакции и снижает (но не устраняет) повышение температуры тела.

Несократительный термогенез

Несократительный термогенез является другим важным механизмом теплопродукции при лихорадке. Причины: активация симпатических влияний на метаболические процессы и повышение уровня тиреоидных гормонов в крови.

Сократительный термогенез доминирует на начальном этапе стадии I лихорадки, а в последующем постепенно нарастает доля несократительного образования тепла.

- Механизм повышения температуры тела на стадии I лихорадки сводится к одному из трёх вариантов.

  † Наиболее частый заключается в одновременном повышении эффективности механизмов теплопродукции и ограничении теплоотдачи. Температура тела при этом нарастает весьма интенсивно.

  † При другом варианте теплопродукция повышается на фоне сохранения эффективности процессов теплоотдачи. Температура тела в связи с этим увеличивается, но менее интенсивно, чем в первом случае.

  † В третьем случае температура тела может нарастать преимущественно за счёт значительного ограничения теплоотдачи при меньшей степени уве-

личения теплопродукции. Температура тела в данном случае будет повышаться также менее интенсивно, чем в первом.

- Температура внешней среды оказывает малое влияние на развитие лихорадки и динамику температуры тела. В эксперименте показано, что нахождение лихорадящего организма (при введении возбудителя тифа) при температуре окружающего воздуха, равной как 43 °С, так и 29 °С, характеризуется стереотипной стадийной динамикой. Отсюда следует важный вывод:

При развитии лихорадки система терморегуляции организма не расстраивается. Она динамично перестраивается, активируется и работает на более высоком функциональном уровне.

II. Стадия стояния температуры тела на повышенном уровне

Стадия стояния температуры тела на повышенном уровне (стадия II, *st. fastigii*) характеризуется относительной сбалансированностью теплопродукции и теплоотдачи. Однако баланс этих двух процессов достигается уже на уровне, существенно превышающем долихорадочный. Именно это и поддерживает температуру тела на повышенном (по сравнению с долихорадочным периодом) уровне: интенсивная теплопродукция уравновешивается эквивалентной ей теплоотдачей.

- Такое состояние теплового баланса обеспечивает новый уровень функционирования системы теплорегуляции:
  - † повышение активности тепловых терморецепторов преоптической зоны переднего гипоталамуса, вызываемое повышенной температурой крови;
  - † температурная активация периферических термосенсоров внутренних органов. В связи с этим повышенный уровень адренергических влияний балансируется возрастающими холинергическими воздействиями. Результатом указанных изменений является снижение эффективности процессов теплопродукции и повышение реакций теплоотдачи.
- Относительное преобладание процессов отдачи тепла достигается за счёт:
  - † расширения артериол кожи и подкожной клетчатки с развитием артериальной гиперемии;
  - † снижения интенсивности обмена веществ и как следствие — образования тепла в организме;
  - † усиления потоотделения.
- Динамика температуры тела у различных пациентов с лихорадкой на стадии II разная. Это определяется как продолжительностью, так и степенью повышения температуры. При этом продолжительность и динамика инфекционной лихорадки определяются главным образом характеристиками микроорганизма, а степень повышения температуры тела — в основном свойствами макроорганизма.

Продолжительность и динамика лихорадочной реакции прямо зависят от длительности и динамики выработки пирогенных полипептидов под действием инфекционных пирогенов. Кроме того, динамика температуры определяется её суточными колебаниями: как и в норме, она максимальна в 17–19 ч. и минимальна в 4–6 ч.

Температурная кривая

Совокупность суточной и стадийной динамики при лихорадке обозначается как температурная кривая. При лихорадочной реакции могут наблюдаться несколько типовых (хотя и в известной мере своеобразных у каждого конкретного пациента) разновидностей температурной кривой.

Постоянная. При ней суточный диапазон колебаний температуры тела не превышает 1 °С. Такой тип кривой часто выявляется у пациентов с долевой пневмонией или брюшным тифом.

Ремиттирующая. Этот тип кривой характеризуется суточными колебаниями температуры более чем на 1 °С, но без возврата к нормальному диапазону и часто наблюдается при вирусных заболеваниях.

Послабляющая, или интермиттирующая. Колебания температуры тела в течение суток достигают 1–2 °С, причём она может нормализоваться на несколько часов, с последующим её повышением. Такой тип температурной кривой нередко регистрируется при абсцессах лёгких, печени, гнойной инфекции, туберкулёзе.

Истощающая, или гектическая. Этот тип кривой характеризуется повторными повышениями температуры в течение суток более чем на 2–3 °С с её быстрыми последующими снижениями. Такая картина нередко наблюдается при сепсисе.

Выделяют и некоторые другие типы температурных кривых.

Учитывая, что температурная кривая при инфекционной лихорадке в большой степени зависит от особенностей микроорганизма, определение её типа может иметь диагностическое значение. Вместе с тем проведение противомикробной терапии существенно меняет классические картины кривых.

- Степень повышения температуры тела при лихорадке как инфекционного, так и неинфекционного генеза определяется преимущественно состоянием реактивности организма. Конкретно это определяется различными вариантами:

  † количества образующихся пирогенных цитокинов;

  † чувствительности к ним соответствующих рецепторов;

  † реактивных свойств органов и физиологических систем, участвующих в процессах теплопродукции и теплоотдачи.

Необходимо, однако, помнить, что отдельные свойства микроорганизмов (например, способность к разобщению окислительного фосфорилирования, прямой активации или торможению симпато- и холинергических систем, повышению проницаемости сосудистой стенки и некото-

рые другие) также способны существенно влиять на степень подъёма температуры тела.

- При лихорадке выделяют несколько степеней повышения температуры тела:
  - † слабую, или субфебрильную (от нормы до 38 °С);
  - † умеренную, или фебрильную (в диапазоне 38–39 °С);
  - † высокую, или пиретическую (39–41 °С);
  - † чрезмерную, или гиперпиретическую (выше 41 °С).

III. Стадия снижения температуры тела до нормальной

Стадия снижения температуры тела до значений нормального диапазона (стадия III лихорадки, *st. decrementi*) характеризуется постепенным снижением продукции лейкоцитарных пирогенных цитокинов.

Причина: прекращение действия первичного пирогена, что происходит вследствие уничтожения микроорганизмов и/или неинфекционных пирогенных веществ.

Последствия: снижение содержания и/или активности фосфолипазы A_2, циклооксигеназы, $ПгЕ_2$, цАМФ в нейронах переднего гипоталамуса, а также повышение порога возбудимости холодовых рецепторов и, следовательно, снижение их чувствительности. В результате «установочная температурная точка» центра терморегуляции снижается.

Разновидности снижения температуры на стадии III лихорадки:

- постепенная, или **литическая** (чаще).
- быстрая, или **критическая** (реже).

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

Развитие лихорадки сопровождается рядом закономерных изменений метаболизма (рис. 6-9).

Основной обмен

Основной обмен повышается за счёт активации симпатико-адреналовой и гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой систем, выброса в кровь йодсодержащих тиреоидных гормонов и температурной стимуляции метаболизма. Указанные процессы приводят как к генерализованной интенсификации, так и к преимущественному ускорению отдельных — лимитирующих — звеньев обмена веществ. Это, с одной стороны, обеспечивает энергией и субстратами метаболизма повышенное функционирование ряда органов и их физиологических систем, а с другой — способствует повышению температуры тела. На стадии I

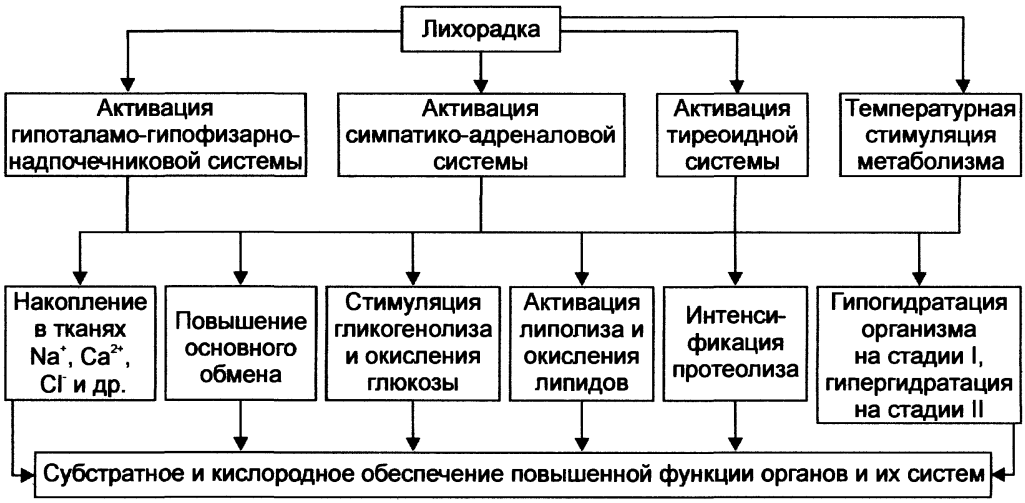


Рис. 6-9. Наиболее характерные изменения обмена веществ на стадиях лихорадки I и II.

лихорадки увеличение основного обмена повышает температуру тела на 10–20% (остальное является результатом снижения теплоотдачи кожей вследствие вазоконстрикции и одновременно — увеличения сократительного и метаболического термогенеза). На стадии III лихорадки основной обмен снижается.

Углеводный обмен

Углеводный обмен характеризуется значительной активацией гликогенолиза и гликолиза. Продукты повышенного распада углеводов используются в активированных окислительных процессах. Об этом свидетельствует закономерное повышение дыхательного коэффициента. Однако активация окисления глюкозы сочетается с низкой энергетической его эффективностью. Это в значительной мере стимулирует распад липидов.

Обмен жиров

Обмен жиров при лихорадке характеризуется преобладанием катаболических процессов, особенно при затянувшейся стадии II. Об этом свидетельствует снижение дыхательного коэффициента до 0,5–0,7. Учитывая повышенный опережающий расход углеводов и их нарастающий дефицит в организме, окисление липидов блокируется на этапах промежуточных продуктов, в основном — КТ. Помимо метаболических расстройств, это ведёт к нарастанию ацидоза. В связи с этим при длительных лихорадочных состояниях пациенты должны потреблять большое количество углеводов.

Белковый обмен

Белковый обмен при острой умеренной лихорадке, как правило, существенно не расстраивается. Протеолиз существенно повышен, о чём свидетельствует

отрицательный азотистый обмен. Хроническое течение лихорадочной реакции, особенно при значительном повышении температуры тела, может привести к нарушению пластических процессов, развитию дистрофий в различных органах и усугублению расстройств жизнедеятельности организма в целом.

Водный обмен

Водный обмен подвержен значительным изменениям.

- На стадии I увеличивается потеря организмом жидкости в связи с повышенным потоотделением и диурезом.
- На стадии II лихорадочной реакции активируется выброс кортикостероидов из надпочечников (в том числе альдостерона) и АДГ в гипофизе. Эти гормоны активируют реабсорбцию воды в канальцах почек, в связи с чем объём её в организме возрастает.
- На стадии III содержание альдостерона и АДГ снижается, благодаря этому выведение жидкости из организма (диурез) возрастает.

Электролиты

Обмен электролитов при развитии лихорадки динамично изменяется.

- На стадиях I и II во многих тканях накапливаются Na^+, Ca^{2+}, Cl^- и некоторые другие ионы.
- На стадии III ионы выводятся из организма в большом количестве в связи с повышенным диурезом и потоотделением.

Другие виды метаболизма

Другие виды метаболизма при классическом течении лихорадки, как правило, существенно не изменяются. Однако если лихорадка сопровождается нарушением структуры или функции каких-либо органов и их систем, то появляются характерные для них изменения (например, почечная, печёночная или сердечная недостаточность, различные эндокринопатии, синдромы мальабсорбции). При лихорадке инфекционного генеза присоединяются характерные для них расстройства (например, при холере, брюшном тифе, малярии).

ФУНКЦИИ ОРГАНОВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

При лихорадке изменяются функции органов и физиологических систем. Причины:

- воздействие на организм первичного пирогенного агента инфекционного или неинфекционного генеза,
- колебания (нередко значительные) температуры тела,

- влияние регуляторных систем организма,
- вовлечение органов в реализацию разнообразных терморегуляторных реакций.

Следовательно, то или иное отклонение функций органов при лихорадочной реакции представляет собой их интегративную реакцию на указанные выше факторы; биологический же «смысл» таких изменений — обеспечение оптимальной жизнедеятельности организма в данных условиях. Однако при лихорадке нередко повреждаются и сами органы.

Нервная система

Большинство инфекционных и неинфекционных пирогенов, а также лейкоцитарные пирогенные цитокины не оказывают специфического повреждающего действия на нервные структуры. Они вызывают лишь метаболические и/или функциональные реакции. К причинам изменения структуры, функции и обмена веществ в нервной системе по ходу развития лихорадки относятся действие этиологических факторов лихорадки и вторичные расстройства в организме.

Проявления

- Неспецифические нервно-психические расстройства: раздражительность, плохой сон, сонливость, головная боль, спутанность сознания, заторможенность, иногда — галлюцинации.
- Повышенная чувствительность кожи и слизистых оболочек.
- Нарушение рефлексов.
- Изменение болевой чувствительности, невропатии.

Эндокринная система

Система желёз внутренней секреции принимает участие в большинстве процессов, развивающихся в организме при лихорадке в качестве компонента сложной системы адаптации организма к действию пирогенного фактора и как объект различных патогенных влияний на неё.

Проявления

- Активация гипоталамо-гипофизарного комплекса ведёт к увеличению синтеза отдельных либеринов, а также АДГ в гипоталамусе.
- Увеличение продукции АКТГ и ТТГ в аденогипофизе.
- Повышение в крови уровней кортикостероидов, катехоламинов, T_3 и T_4, инсулина.
- Изменение содержания так называемых тканевых, местных БАВ — Пг, лейкотриенов, кининов и др.

Сердечно-сосудистая система

Причины изменения функций ССС: стадийные колебания нейроэндокринных влияний на неё и отклонения температуры тела.

Проявления

- Тахикардия, нередко — аритмии.
- Гипертензивные реакции.
- Централизация кровотока.

На I и на начальном этапе II стадии лихорадки доминируют эффекты симпатико-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. По мере развития и завершения стадии II эти изменения либо нивелируются (при неосложнённом течении лихорадки), либо усугубляются (при развитии осложнений). На стадии III лихорадки отклонения в деятельности ССС, как правило, постепенно устраняются. Исключением являются ситуации, сочетающиеся с критическим падением температуры, когда возможно развитие тяжёлых расстройств сердечной деятельности и тонуса сосудов: аритмий (в том числе фатальных), сердечной недостаточности, гипо- или гипертензивных реакций, коллапса, обморока и др.

Внешнее дыхание

Объём альвеолярной вентиляции при развитии лихорадки существенно изменяется. Причины: колебания интенсивности и изменения характера обмена веществ, отклонения АД и нарушения оксигенации крови и как следствие — сдвиги уровней pH и pCO_2.

Проявления

Обычно при повышении температуры тела происходит увеличение объёма вентиляции лёгких. Частота и глубина дыханий изменяются по разному: однонаправленно или разнонаправленно (например, увеличение глубины дыханий может сочетаться со снижением их частоты, и наоборот). Главными стимуляторами дыхания являются увеличение pCO_2 и снижение pH в крови. Активации газообмена в лёгких способствует повышение их перфузии кровью во время развития феномена централизации кровотока.

Система пищеварения

Пищеварительная система непосредственно не участвует в реализации механизмов развития лихорадки. В большей мере система пищеварения — объект воздействия патогенных факторов лихорадочной реакции.

Проявления

- Снижение аппетита.
- Уменьшение слюноотделения, секреторной, моторной и переваривающей функций желудка и кишечника (в большой мере как результат активации

симпатико-адреналовой системы, интоксикации, повышенной температуры тела и других воздействий).

- Подавление образования пищеварительных ферментов поджелудочной железой и жёлчи печенью. В результате развиваются:
  - † нарушения всасывания и усвоения компонентов пищи,
  - † метеоризм, запоры, иногда тошнота и рвота.

Функции почек

Лихорадочная реакция, как правило, непосредственно не вызывает расстройств почечных функций. Выявляющиеся изменения отражают лишь перестройку различных регуляторных механизмов и функций других органов и систем при лихорадке. Так, увеличение диуреза на I и на начальном этапе II стадии лихорадки является результатом активации симпатико-адреналовых влияний и повышения фильтрационного давления. Накопление воды в тканях при последующем развитии лихорадки (в частности, в результате повышенной инкреции альдостерона) сопровождается уменьшением диуреза.

Функции других органов и систем при лихорадке обычно не нарушаются. Их изменения имеют преимущественно адаптивную направленность.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка — общая терморегуляторная реакция организма на воздействие пирогенных агентов. Эта типовая, стереотипная реакция у каждого конкретного пациента сопровождается как адаптивными (преимущественно), так и, при определённых условиях, патогенными (реже) эффектами.

Адаптивные эффекты лихорадки

Ведущим критерием оценки значения лихорадки является критерий достижения организмом полезного приспособительного результата. Он заключается в развитии такой реакции, которая обеспечивает инактивацию и/или деструкцию данного носителя пирогенных свойств и обычно (хотя и не всегда) — повышение устойчивости организма как к этому, так и к другим подобным воздействиям.

К адаптивным эффектам лихорадки относят прямые и опосредованные бактериостатический и бактерицидный эффекты, потенцирование специфических и неспецифических факторов системы ИБН, активацию неспецифической стресс-реакции.

Бактериостатический и бактерицидный эффекты

Бактериостатический и бактерицидный эффекты достигаются подавлением деления и жизнедеятельности многих микроорганизмов при температуре в диапазоне 39—40 °С.

Потенцирование факторов системы ИБН

Повышение эффективности как неспецифических (лизоцима, факторов комплемента, ИФН, фагоцитоза, катионных белков и др.), так и специфических (синтез Ig, образование Т-лимфоцитов, их активация и др.) механизмов ИБН обеспечивает обнаружение, инактивацию/деструкцию и элиминацию чужеродных агентов инфекционного и неинфекционного происхождения.

Активация стресс-реакции

Изменения в организме, развивающиеся при стрессе, с одной стороны, активируют и/или потенцируют ряд неспецифических и специфических реакций системы ИБН, а с другой — способствуют изменению пластических процессов, функции органов и их физиологических систем, участвующих в формировании лихорадочной реакции.

Патогенное значение лихорадки

Лихорадка имеет и биологически отрицательное — патогенное значение. Основные повреждающие эффекты лихорадки перечислены на рис. 6-10.

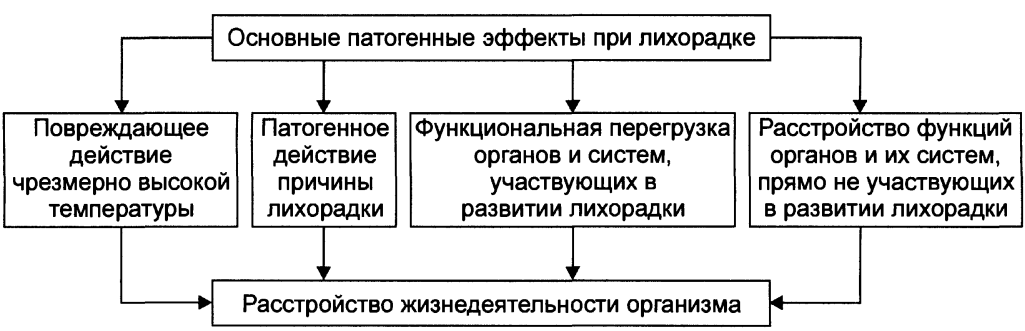


Рис. 6-10. Основные патогенные эффекты при лихорадке.

- **Причины лихорадки** (например, микробные эндо- и экзотоксины, чужеродные белки и другие соединения) могут вызывать иммунопатологические процессы (аллергию, иммунодефициты, болезни иммунной аутоагрессии), а также биологически нецелесообразные реакции (артериальную гипер- или гипотензию, изменение чувствительности к нейромедиаторам и гормонам, повышение проницаемости стенки сосудов и др.).
- Прямое и опосредованное **повреждающее действие высокой температуры** (особенно чрезмерно высокой) на организм рассмотрено в разделе «Гипертермия» главы 6.
- **Функциональная перегрузка** органов и физиологических систем, непосредственно включающихся в механизм развития лихорадки, может привести к развитию патологических реакций. Так, при значительном повышении тем-

пературы тела, а также при её критическом падении могут развиться коллапс, обморок или сердечная недостаточность; при инфекционной лихорадке с гипогидратацией (например, при холере) или массированном гемолизе эритроцитов (при малярии) может нарушиться состояние системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции белков крови, микротромбов и даже ДВС-синдрома.

- Возможно и **опосредованное расстройство функций** органов и систем, непосредственно не участвующих в реализации лихорадочной реакции (например, системы пищеварения, что сопровождается снижением аппетита, нарушениями пищеварения, всасывания питательных веществ и похуданием пациента; нервной системы, сопровождающееся головной болью, иногда судорогами и галлюцинациями, нарушением рефлексов).

ОТЛИЧИЯ ЛИХОРАДКИ ОТ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И РЕАКЦИЙ

Лихорадку следует отличать от других гипертермических состояний и от гипертермических реакций.

Лихорадка

- Причиной лихорадки являются пирогены.
- В основе развития лихорадки лежит переход системы терморегуляции на новый — более высокий функциональный уровень.
- При лихорадке сохраняются механизмы терморегуляции организма.

Указанные признаки используют для дифференцировки лихорадки от качественно иного состояния — перегревания организма (гипертермии).

Гипертермия

- Причиной гипертермии (перегревания организма) чаще является высокая температура внешней среды.
- Ключевым звеном патогенеза перегревания организма является срыв механизмов терморегуляции.

От лихорадки и гипертермии необходимо отличать гипертермические реакции организма.

Гипертермические реакции

- Причиной гипертермических реакции являются непирогенные агенты.
- В основе развития гипертермических реакций обычно лежит временное преобладание теплопродукции над теплоотдачей.

- Механизмы терморегуляции организма при этом сохраняются.
- Проявляются гипертермические реакции, как правило, умеренным (в пределах верхней границы нормы или несколько выше неё) повышением температуры тела. Исключение составляет злокачественная гипертермия.
- По критерию происхождения (рис. 6-11) различают гипертермические реакции эндогенные (психогенные, нейрогенные, эндокринные, вследствие генетической предрасположенности), экзогенные (лекарственные и нелекарственные) и сочетанные (например, злокачественная гипертермия).

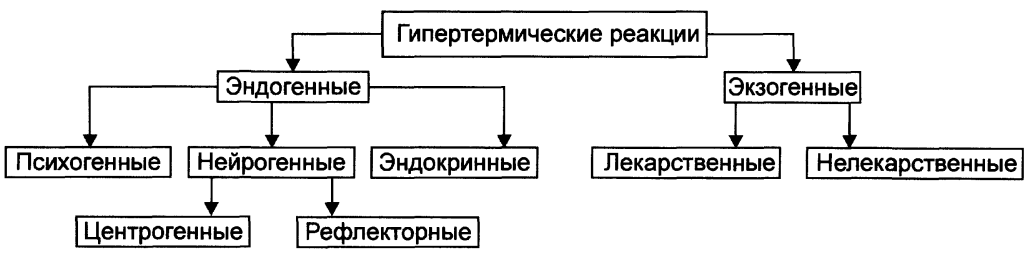


Рис. 6-11. Генез основных видов гипертермических реакций организма.

Эндогенные гипертермические реакции

Эндогенные гипертермические реакции подразделяют на психогенные, нейрогенные и эндокринные.

- **Психогенные гипертермические реакции**

Причины психогенных гипертермических реакций:

† Значительное психоэмоциональное напряжение (например, у студентов при сдаче экзамена, у лекторов и актёров, при решении жизненно важных проблем, при воздействии стрессорных факторов, см. главу 19).

† Некоторые психические расстройства (например, истерия).

† Невротические состояния.

Главный механизм развития психогенных гипертермических реакций: значительная активация симпатико-адреналовой и тиреоидной систем.

- **Нейрогенные гипертермические реакции**

Нейрогенные гипертермические реакции подразделяют на центрогенные и рефлекторные.

† **Центрогенные гипертермические реакции** развиваются при раздражении нейронов центра теплорегуляции (преимущественно — теплопродукции), а также ассоциированных с ним зон коры и ствола мозга, принимающих участие в процессах регуляции теплового баланса организма. Причины: локальные кровоизлияния, травмы, опухоли, аневризмы в указанных выше участках мозга. Ведущие механизмы развития: активация гипоталамических нейронов определённых зон (центров теплопродукции, симпатической нервной системы, синтезирующих тиролиберин нейросекреторных клеток), а также аденоцитов

гипофиза, синтезирующих ТТГ. Нельзя исключить также, что повышение температуры тела при нейрогенных гипертермиях отчасти является результатом образования эндогенных пирогенов (при повреждении и деструкции тканей организма) с подключением механизма термогенеза, свойственного лихорадке.

† **Рефлекторные гипертермические реакции** возникают при сильном раздражении (как правило, болевом) различных органов и тканей организма: жёлчных ходов печени и желчевыводящих путей; лоханок почек и мочевыводящих путей при прохождении по ним конкрементов; различных органов при проведении гастроскопии, колоноскопии, лапароскопии, цистоскопии. Основная причина: раздражение рефлексных зон, вызывающее мощную активацию симпатико-адреналовой и тиреоидной систем. Главный механизм: интенсификация метаболических реакций, сочетающаяся с повышенным образованием тепла в организме.

• **Эндокринные гипертермические реакции**

Причины эндокринных гипертермических реакций: гиперпродукция катехоламинов (например, при феохромоцитоме) и/или гормонов щитовидной железы (при различных формах гипертиреоидных состояний).

Ведущий механизм: активация экзотермических процессов обмена веществ, в том числе образование разобщителей окисления и фосфорилирования.

Экзогенные гипертермические реакции

Экзогенные гипертермические реакции подразделяют на лекарственные и нелекарственные.

• **Лекарственные гипертермические реакции**

Причины лекарственных (медикаментозных, фармакологических) гипертермических реакций: ЛС различных групп, оказывающих, помимо основного эффекта, также и термогенный эффект. Примеры:

† Симпатомиметики (например, препараты катехоламинов, кофеин, эфедрин, L-ДОФА и др.).

† Препараты, содержащие тиреоидные гормоны (например, T_4) или прогестерон.

† Средства, обладающие свойствами разобщать процессы окисления и фосфорилирования (например, содержащие Ca^{2+}, ВЖК, олигомицин).

• **Нелекарственные гипертермические реакции**

Нелекарственные гипертермические реакции могут вызвать вещества, обладающие термогенным свойством. Примерами таких веществ могут быть 2,4-динитрофенол, цианиды, амитал. Как правило, они применяются с исследовательскими целями (например, в эксперименте на животных), попадают в организм случайно или в результате нарушения техники безопасности при их производстве.

Механизм развития — стимуляция термогенных процессов в организме:

† активация симпатико-адреналовой и тиреоидной систем;

† стимуляция адренорецепторов, рецепторов тиреоидных гормонов;

† разобщение процессов окисления и фосфорилирования.

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДКИ

Лечение лихорадки строится с учётом требований этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов. Однако необходимо помнить, что повышение температуры тела при лихорадке имеет адаптивное значение, заключающееся в активации комплекса защитных, приспособительных и компенсаторных реакций, направленных на уничтожение или ослабление патогенных агентов. К числу этих реакций относятся клеточное и гуморальное звенья иммунитета, неспецифические факторы защиты (фагоцитоз, лизоцим, факторы комплемента), цитокины, метаболические реакции, пластические процессы.

Этиотропное лечение

Этиотропное лечение направлено на устранение и/или прекращение действия пирогенного агента.

- При инфекционной лихорадке проводят противомикробную терапию. При этом антибиотики, сульфаниламидные препараты, антисептики и другие средства применяют с учётом чувствительности к ним возбудителей.
- При лихорадке неинфекционного происхождения принимают меры по:
  - † прекращению попадания (или введения) в организм пирогенных веществ (цельной крови или плазмы, вакцин, сывороток, белоксодержащих веществ и т.п.);
  - † удалению из организма источника пирогенных агентов (например, некротизированной ткани, содержимого абсцесса, опухоли).
- Вне зависимости от происхождения первичного пирогена, возможно проведение мероприятий по торможению синтеза и эффектов действия лейкоцитарных пирогенов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, γ-ИФН и др.).

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия имеет целью блокаду ключевых звеньев патогенеза и как следствие — снижение чрезмерно высокой температуры тела. Это достигается:

- Торможением продукции, предотвращением или уменьшением эффектов веществ, образующихся в нейронах центра терморегуляции под влиянием лейкоцитарных цитокинов, ПгЕ, цАМФ, приводящих к активации механизмов теплопродукции. Для этого широко применяют блокаторы синтеза Пг — ацетилсалициловую кислоту (аспирин) и другие НПВС или производное пиразола — амидопирин.

- Снижением избыточной теплопродукции путём подавления интенсивности окислительных реакций. Последнее может быть достигнуто, например, путём применения препаратов хины.

Проведение жаропонижающей терапии необходимо лишь тогда, когда наблюдается или возможно повреждающее действие гипертермии на жизнедеятельность организма:

- При чрезмерном (гиперпиретическом) повышении температуры тела.
- У пациентов с декомпенсированным СД или недостаточностью кровообращения.
- У новорождённых, детей грудного возраста и пожилых лиц с несовершенной системой терморегуляции организма.

При лихорадке инфекционного генеза проведение жаропонижающей терапии требует веского обоснования, поскольку показано, что антипиретические средства снижают эффективность фагоцитоза, иммунных реакций, увеличивают длительность инфекционных процессов, частоту осложнений.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение ставит задачу устранить тягостные и неприятные ощущения и состояния, усугубляющие статус пациента. При лихорадке к таким симптомам относятся сильная головная боль, тошнота и рвота, боль в суставах и мышцах («ломка»), аритмии сердца. При наличии этих и других подобных признаков применяют соответствующие медикаментозные и немедикаментозные средства (обезболивающие, транквилизаторы, кардиотропные и др.).

ПИРОТЕРАПИЯ

Искусственная гипертермия (пиротерапия) в медицине применяется с давних времён. В настоящее время лечебная пиротерапия применяется в сочетании с другими воздействиями медикаментозного и немедикаментозного характера. Различают общую и местную пиротерапию.

Общая пиротерапия

Общую пиротерапию проводят путём воспроизведения лихорадки с помощью очищенных пирогенов (например, пирогенала или веществ, стимулирующих синтез эндогенных пирогенов). Умеренное повышение температуры тела при лихорадке стимулирует адаптивные процессы в организме:

- специфические и неспецифические механизмы системы ИБН (при некоторых инфекционных процессах — сифилисе, гонорее, постинфекционных артритах);

- пластические и репаративные процессы в костях, тканях и паренхиматозных органах (при их деструкции, повреждении, дистрофиях, после хирургических вмешательств).

Местная гипертермия

Местную гипертермию *per se*, а также в комплексе с другими методами лечения воспроизводят для стимуляции регионарных механизмов защиты (иммунных и неиммунных), репарации и кровообращения. Регионарную гипертермию индуцируют при хронических воспалительных процессах, эрозиях и язвах кожи, подкожной клетчатки, а также при отдельных разновидностях злокачественных новообразований.

В онкологии гипертермию применяют в связи с несколькими её возможными противоопухолевыми эффектами.

- Торможение митозов (особенно в S-фазе) в опухолевых клетках. Экспериментально показано, что повышение температуры клеток карциномы с 43 до 44 °С уменьшает их выживаемость в 1,5–2 раза.
- Денатурация мембранных белков, ЛП и многих ферментов бластомных клеток, что сочетается с их гипергидратацией и разрушением.
- Увеличение в ткани опухоли глутатиона, повреждающего ДНК опухолевых клеток.
- Повышение вязкости крови и нарушение микрогемоциркуляции в сосудах опухоли, нарастание в ней гипоксии, ацидоза, гиперосмии, снижающих жизнеспособность опухолевых клеток.
- Потенцирование эффектов химио-, радио- и иммунотерапии.

Гипотермические состояния

К гипотермическим относятся состояния, характеризующиеся понижением температуры тела ниже нормы. В основе их развития лежит расстройство механизмов терморегуляции, обеспечивающих оптимальный тепловой режим организма. Различают охлаждение организма (собственно гипотермию) и управляемую (искусственную) гипотермию, или медицинскую гибернацию.

Гипотермия

Гипотермия — типовая форма расстройства теплового обмена — возникает в результате действия на организм низкой температуры внешней среды и/или значительного снижения теплопродукции в нём. Гипотермия характеризуется нарушением (срывом) механизмов теплорегуляции и проявляется снижением температуры тела ниже нормы.

Этиология

Причины развития охлаждения организма многообразны.

- Низкая температура внешней среды (воды, воздуха, окружающих предметов и др.) — наиболее частая причина гипотермии. Важно, что развитие гипотермии возможно не только при отрицательной (ниже 0 °С), но и при положительной внешней температуре. Показано, что снижение температуры тела (в прямой кишке) до 25 °С уже опасно для жизни, до 20 °С, как правило, необратимо, до 17–18 °С обычно смертельно.

  Показательна статистика смертности от охлаждения. Гипотермия и смерть человека при охлаждении наблюдается при температуре воздуха от +10 °С до 0 °С примерно в 18%; от 0 °С до −4 °С в 31%; от −5 °С до −12 °С в 30%; от −13 °С до −25 °С в 17%; от −26 °С до −43 °С в 4%. Видно, что максимальный показатель смертности при переохлаждении находится в интервале температуры воздуха от +10 °С до −12 °С. Следовательно, человек в условиях существования на Земле, постоянно находится в потенциальной опасности охлаждения.

- Обширные параличи мышц и/или уменьшение их массы (например, при их гипотрофии или дистрофии). Это может быть вызвано травмой либо деструкцией (например, постишемической, в результате сирингомиелии или других патологических процессов) спинного мозга, повреждением нервных стволов, иннервирующих поперечнополосатую мускулатуру, а также некоторыми другими факторами (например, дефицитом Ca^{2+} в мышцах, миорелаксантами).

- Нарушение обмена веществ и/или снижение эффективности экзотермических процессов метаболизма. Такие состояния наиболее часто развиваются при надпочечниковой недостаточности, ведущей (помимо прочих изменений) к дефициту в организме катехоламинов, при выраженных гипотиреоидных состояниях, при травмах и дистрофических процессах в области центров симпатической нервной системы гипоталамуса.

- Крайняя степень истощения организма.

В трёх последних случаях гипотермия развивается при условии пониженной внешней температуры.

Факторы риска охлаждения организма.

- Повышение влажности воздуха значительно снижает его теплоизоляционные свойства и увеличивает тепловые потери, в основном путём проведения и конвекции.

- Увеличение скорости движения воздуха (ветер) способствует быстрому охлаждению организма в связи с уменьшением теплоизоляционных свойств воздуха.

- Сухая одежда препятствует охлаждению тела. Однако повышение влажности ткани одежды или её намокание значительно снижает её теплоизоляционные свойства.

- Попадание в холодную воду сопровождается быстрым охлаждением организма, поскольку вода примерно в 4 раза более теплоёмка и в 25 раз более теплопроводна, чем воздух. В связи с этим замерзание в воде может наблюдаться при сравнительно высокой температуре: при температуре воды +15 °С человек сохраняет жизнеспособность не более 6 ч, при +1 °С — примерно 0,5 ч. Интенсивная потеря тепла происходит в основном путём конвекции и проведения.
- Резистентность организма к охлаждению значительно снижается под действием длительного голодания, физического переутомления, алкогольного опьянения, а также при различных заболеваниях, травмах и экстремальных состояниях.

Виды острого охлаждения

В зависимости от времени наступления смерти человека при действии холода выделяют три вида острого охлаждения, вызывающего гипотермию:

Острое, при котором человек погибает в течение первых 60 мин (при пребывании в воде при температуре от 0 °С до +10 °С или под действием влажного холодного ветра).

Подострое, при котором смерть наступает до истечения четвёртого часа нахождения в условиях холодного влажного воздуха и ветра.

Медленное, когда смерть наступает после четвёртого часа воздействия холодного воздуха (ветра) даже при наличии одежды или защиты тела от ветра.

Патогенез гипотермии

Развитие гипотермии — процесс стадийный. В основе её формирования лежит более или менее длительное перенапряжение и в итоге срыв механизмов терморегуляции организма. В связи с этим при гипотермии различают две стадии её развития: 1) компенсации (адаптации) и 2) декомпенсации (деадаптации). Некоторые авторы выделяют финальную стадию гипотермии — замерзание.

Стадия компенсации

Стадия компенсации характеризуется активацией экстренных адаптивных реакций, направленных на уменьшение теплоотдачи и увеличение теплопродукции.

- Механизм развития стадии компенсации включает:
  - † изменение поведения индивида имеет целью его уход из условий, в которых действует низкая температура окружающей среды (например, уход из холодного помещения, использование тёплой одежды, обогрева и т.п.).
  - † снижение эффективности теплоотдачи достигается благодаря уменьшению и прекращению потоотделения, сужению артериальных сосудов кожи и мышц, в связи с чем в них значительно уменьшается кровообращение.
  - † активацию теплопродукции за счёт увеличения кровотока во внутренних органах и повышения мышечного сократительного термогенеза.

† включение стрессорной реакции (возбуждённое состояние пострадавшего, повышение электрической активности центров терморегуляции, увеличение секреции либеринов в нейронах гипоталамуса, в аденоцитах гипофиза — АКТГ и ТТГ, в мозговом веществе надпочечников — катехоламинов, а в их коре — кортикостероидов, в щитовидной железе — тиреоидных гормонов).

- Благодаря комплексу указанных изменений температура тела хотя и понижается, но ещё не выходит за рамки нижней границы нормы. Температурный гомеостаз организма сохраняется.
- Указанные выше изменения существенно модифицируют функцию органов и физиологических систем организма: развивается тахикардия, возрастают АД и сердечный выброс, увеличивается частота дыханий, нарастает количество эритроцитов в крови.
- Эти и некоторые другие изменения создают условия для активации метаболических реакций, о чём свидетельствует снижение содержания гликогена в печени и мышцах, увеличение ГПК и ВЖК, возрастание потребления тканями кислорода. Интенсификация метаболических процессов сочетается с повышенным выделением энергии в виде тепла и препятствует охлаждению организма.
- Если причинный фактор продолжает действовать, то компенсаторные реакции могут стать недостаточными. При этом снижается температура не только покровных тканей организма, но и его внутренних органов, в том числе и мозга. Последнее ведёт к расстройствам центральных механизмов терморегуляции, дискоординации и неэффективности процессов теплопродукции — развиваются их декомпенсация.

Стадия декомпенсации

Стадия декомпенсации (деадаптация) процессов терморегуляции является результатом срыва центральных механизмов регуляции теплового обмена (рис. 6-12).

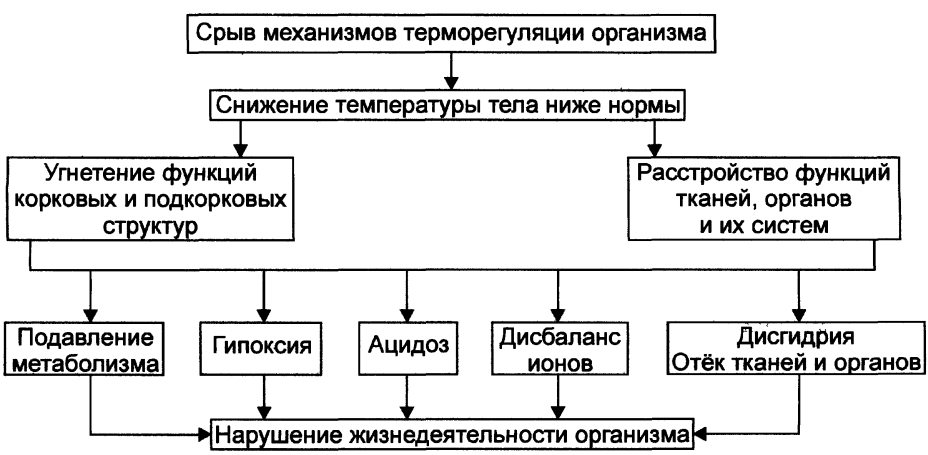


Рис. 6-12. Основные патогенные факторы гипотермии на стадии декомпенсации системы терморегуляции организма.

На стадии декомпенсации температура тела падает ниже нормального уровня (в прямой кишке она снижается до 35 °С и ниже) и продолжает снижаться далее. Температурный гомеостаз организма нарушается — организм становится пойкилотермным.

- **Причина** развития стадии декомпенсации: нарастающее угнетение деятельности корковых и подкорковых структур головного мозга, включая центры терморегуляции. Последнее обусловливает неэффективность реакций теплопродукции и продолжающуюся потерю тепла организмом.
- **Патогенез**
  - † Нарушение механизмов нейроэндокринной регуляции обмена веществ и функционирования тканей, органов и их систем.
  - † Дезорганизация функций тканей и органов.
  - † Угнетение метаболических процессов в тканях. Степень расстройств функции и обмена веществ прямо зависит от степени и длительности снижения температуры тела.
- **Проявления**
  - † Расстройства кровообращения:
    - ‡ уменьшение сердечного выброса как за счёт уменьшения силы сокращения, так и за счёт ЧСС — до 40 в минуту,
    - ‡ снижение АД,
    - ‡ нарастание вязкости крови.
  - † Нарушения микроциркуляции (вплоть до развития стаза):
    - ‡ замедление кровотока в сосудах микроциркуляторного русла,
    - ‡ увеличение тока крови по артериоловенулярным шунтам,
    - ‡ значительное снижение кровенаполнения капилляров.
  - † Повышение проницаемости стенок микрососудов для неорганических и органических соединений. Это является результатом нарушения кровообращения в тканях, образования и высвобождения в них БАВ, развития гипоксии и ацидоза. Увеличение проницаемости стенок сосудов приводит к потере из крови белка, главным образом альбумина (гипоальбуминемия). Жидкость выходит из сосудистого русла в ткани.
  - † Развитие отёка. В связи с этим ещё более повышается вязкость крови, что усугубляет расстройства микроциркуляции и способствует развитию сладжа, тромбов.
  - † Локальные очаги ишемии в тканях и органах являются следствием указанных изменений.
  - † Дискоординация и декомпенсация функций и метаболизма в тканях и органах (брадикардия, сменяющаяся эпизодами тахикардии, аритмии сердца, артериальная гипотензия, снижение сердечного выброса, уменьшение частоты до 8–10 в минуту и глубины дыхательных движений, прекращение холодовой мышечной дрожи, снижение напряжения кислорода в тканях, падение его потребления в клетках, уменьшение в печени и мышцах содержания гликогена).

† Смешанная гипоксия:

‡ циркуляторная (в результате снижения сердечного выброса, нарушения тока крови в сосудах микроциркуляторного русла),

‡ дыхательная (в связи со снижением объёма лёгочной вентиляции),

‡ кровяная (в результате сгущения крови, адгезии, агрегации и лизиса эритроцитов, нарушения диссоциации HbO_2 в тканях,

‡ тканевая (вследствие холодового подавления активности и повреждения ферментов тканевого дыхания).

† Нарастающие ацидоз, дисбаланс ионов в клетках и в межклеточной жидкости.

† Подавление метаболизма, снижение потребления тканями кислорода, нарушение энергетического обеспечения клеток.

† Формирование порочных кругов, потенцирующих развитие гипотермии и расстройств жизнедеятельности организма (рис. 6-13).

Рис. 6-13. Основные порочные круги на стадии декомпенсации системы терморегуляции при гипотермии.

‡ **Метаболический порочный круг**. Снижение температуры тканей в сочетании с гипоксией тормозит протекание метаболических реакций. Известно, что уменьшение температуры тела на 10 °С снижает скорость биохимических реакций в 2–3 раза (эта закономерность описывается как температурный коэффициент *вант Хоффа* — Q_{10}). Подавление интенсивности метаболизма сопровождается уменьшением выделения свободной энергии в виде тепла. В результате температура тела ещё более снижается, что дополнительно подавляет интенсивность метаболизма, и т.д.

‡ **Сосудистый порочный круг**. Нарастающее снижение температуры тела при охлаждении сопровождается расширением артериальных сосудов (по нейромиопаралитическому механизму) кожи, слизистых оболочек, подкожной клетчатки. Этот феномен наблюдается при температуре тела, равной 33–30 °С. Расширение сосудов кожи и приток к ним тёплой крови от органов и

тканей ускоряют процесс потери организмом тепла. В результате температура тела ещё более снижается, ещё в большей мере расширяются сосуды, теряется тепло и т.д.

‡ **Нервно-мышечный порочный круг**. Прогрессирующая гипотермия обусловливает снижение возбудимости нервных центров, в том числе контролирующих тонус и сокращение мышц. В следствие чего выключается такой мощный механизм теплопродукции как мышечный сократительный термогенез. В результате температура тела интенсивно снижается, что ещё более подавляет нервно-мышечную возбудимость, миогенный термогенез и т.д.

‡ В патогенез гипотермии могут включаться и другие порочные круги, потенцирующие её развитие.

† Углубление гипотермии вызывает торможение функций вначале корковых, а в последующем и подкорковых нервных центров. В связи с этим у пациентов развиваются гиподинамия, апатия и сонливость, которые могут завершиться комой. В связи с этим нередко в качестве отдельного этапа гипотермии выделяют стадии гипотермического «сна», или комы.

† При выходе организма из гипотермического состояния в последующем у пострадавших нередко развиваются воспалительные процессы — пневмония, плеврит, острое респираторные заболевания, цистит и др. Указанные и другие состояния являются результатом снижения эффективности системы ИБН. Нередко выявляются признаки трофических расстройств, психозов, невротических состояний, психастении.

• При нарастании действия охлаждающего фактора наступает замерзание и смерть организма.

† Непосредственные причины смерти при глубокой гипотермии: прекращение сердечной деятельности и остановка дыхания. Как первое, так и второе в большей мере являются результатом холодовой депрессии сосудодвигательного и дыхательного бульбарных центров.

† Причиной прекращения сократительной функции сердца является развитие фибрилляции (чаще) или его асистолия (реже).

† При преимущественном охлаждении области позвоночника (в условиях длительного нахождения в холодной воде или на льду) смерти нередко предшествует коллапс. Его развитие является результатом холодового угнетения спинальных сосудистых центров.

† Гибель организма при гипотермии наступает, как правило, при снижении ректальной температуры ниже 25–20 °С.

† У погибших в условиях гипотермии обнаруживают признаки венозного полнокровия сосудов внутренних органов, головного и спинного мозга; мелко- и крупноочаговые кровоизлияния в них; отёк лёгких; истощение запасов гликогена в печени, скелетных мышцах, миокарде.

Принципы лечения и профилактики гипотермии

Лечение гипотермии строится с учётом степени снижения температуры тела и выраженности расстройств жизнедеятельности организма.

На стадии компенсации пострадавшие нуждаются главным образом в прекращении внешнего охлаждения и согревании тела (в тёплой ванне, грелками,

сухой тёплой одеждой, тёплым питьём). Температура тела и жизнедеятельность организма при этом обычно нормализуется самостоятельно, поскольку механизмы теплорегуляции сохранены.

На стадии декомпенсации гипотермии необходимо проведение интенсивной комплексной врачебной помощи. Она базируется на трех принципах: этиотропном, патогенетическом и симптоматическом.

Этиотропный принцип включает:

Меры по прекращению действия охлаждающего фактора и согревание организма. Пострадавшего немедленно переводят в тёплое помещение, переодевают и согревают. Наиболее эффективно согревание в ванне (с погружением всего тела). При этом необходимо избегать согревания головы из-за опасности усугубления гипоксии мозга (в связи с усилением обмена веществ в нём в условиях ограниченной доставки кислорода).

Активное согревание тела прекращают при температуре в прямой кишке 33–34 °С во избежание развития гипертермического состояния. Последнее вполне вероятно, поскольку у пострадавшего ещё не восстановлена адекватная функция системы теплорегуляции организма. Согревание целесообразно проводить в условиях поверхностного наркоза, миорелаксации и ИВЛ. Это позволяет устранить защитные реакции организма, в данном случае излишние, на холод (в частности, ригидность мышц, их дрожь) и снизить тем самым потребление кислорода, а также уменьшить явления тканевой гипоксии. Согревание даёт больший эффект, если наряду с наружным применяют способы согревания внутренних органов и тканей (через прямую кишку, желудок, лёгкие).

Патогенетический принцип включает:

- Восстановление эффективного кровообращения и дыхания. С этой целью необходимо освободить дыхательные пути (от слизи, запавшего языка) и провести вспомогательную вентиляцию или ИВЛ воздухом либо газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода. Если при этом не восстанавливается деятельность сердца, то выполняют его непрямой массаж, а при возможности — дефибрилляцию. При этом необходимо помнить, что дефибрилляция сердца при температуре тела ниже 29 °С может быть неэффективной.
- Коррекция КЩР, баланса ионов и жидкости. С этой целью применяют сбалансированные солевые и буферные растворы (например, гидрокарбоната натрия), растворы полиглюкина и реополиглюкина.
- Устранение дефицита глюкозы в организме. Это достигается путём введения её растворов разной концентрации в сочетании с инсулином, а также витаминами.
- При кровопотере переливают кровь, плазму и плазмозаменители.

Симптоматическое лечение направлено на устранение изменений в организме, усугубляющих состояние пострадавшего. В связи с этим:

- применяют средства, предотвращающие отёк мозга, лёгких и других органов;
- устраняют артериальную гипотензию;
- нормализуют диурез;
- устраняют сильную головную боль;
- при наличии отморожений, осложнений и сопутствующих болезней проводят их лечение.

Профилактика охлаждения организма и гипотермии включает комплекс мероприятий.

- Использование сухой тёплой одежды и обуви.
- Правильная организация труда и отдыха в холодное время года.
- Организация обогревательных пунктов, обеспечение горячим питанием.
- Медицинский контроль за участниками зимних военных действий, учений, спортивных соревнований.
- Запрещение приёма алкоголя перед длительным пребыванием на холоде.
- Большое значение имеют закаливание организма и акклиматизация человека к условиям окружающей среды.

Медицинская гибернация

Управляемая (искусственная) гипотермия применяется в медицине в двух разновидностях: общей и местной.

УПРАВЛЯЕМАЯ ГИПОТЕРМИЯ (МЕДИЦИНСКАЯ ГИБЕРНАЦИЯ) — метод управляемого снижения температуры тела или его части с целью:
- уменьшения интенсивности обмена веществ,
- уровня функции тканей, органов и их физиологических систем,
- повышения их устойчивости к гипоксии.

Общая управляемая гипотермия

- Область применения

  Выполнение операций в условиях значительного снижения или даже временного прекращения кровообращения. Это получило название операций на так называемых сухих органах: сердце, мозге и некоторых других.

  Наиболее широко общая искусственная гибернация используется при операциях на сердце для устранения дефектов его клапанов и стенок, а также на крупных сосудах, что требует остановки кровотока.

- Преимущества

  Существенное возрастание устойчивости и выживаемости клеток и тканей в условиях гипоксии при сниженной температуре. Это даёт возможность отключить орган от кровоснабжения на несколько минут с последующим восстановлением его жизнедеятельности и адекватного функционирования.

- Диапазон температуры

  † Обычно используют гипотермию со снижением ректальной температуры до 30—28 °С. При необходимости длительных манипуляций создают более глубокую гипотермию с использованием аппарата искусственного

кровообращения, миорелаксантов, ингибиторов метаболизма и других воздействий. При проведении продолжительных операций (несколько десятков минут) на «сухих» органах выполняют «глубокую» гипотермию (ниже 28 °С), применяют аппараты искусственного кровообращения и дыхания, а также специальные схемы введения ЛС и средств для наркоза.

† Наиболее часто для общего охлаждения организма применяют жидкость с температурой +2–12 °С, циркулирующую в специальных «холодовых» костюмах, надеваемых на пациентов или в «холодовых» одеялах, которыми их укрывают. Дополнительно используют также ёмкости со льдом и воздушное охлаждение кожных покровов пациента.

• Медикаментозная подготовка

С целью устранения или снижения выраженности адаптивных реакций организма в ответ на снижение его температуры, а также для выключения стресс-реакции непосредственно перед началом охлаждения пациенту дают общий наркоз, вводят нейроплегические вещества, миорелаксанты в различных комбинациях и дозах. В совокупности указанные воздействия обеспечивают значительное снижение обмена веществ в клетках, потребления ими кислорода, образования углекислоты и метаболитов, предотвращают нарушения КЩР, дисбаланса ионов и воды в тканях.

• Эффекты медицинской гибернации

При гипотермии 30–28 °С (в прямой кишке):

† не наблюдается жизненно опасных изменений функции коры головного мозга и рефлекторной деятельности нервной системы;

† снижается возбудимость, проводимость и автоматизм миокарда;

† развивается синусовая брадикардия;

† уменьшаются ударный и минутный выбросы сердца;

† понижается АД;

† снижается функциональная активность и уровень метаболизма в органах и тканях.

Локальная управляемая гипотермия

Локальная управляемая гипотермия отдельных органов или тканей (головного мозга, почек, желудка, печени, предстательной железы и др.) применяется при необходимости проведения оперативных вмешательств или других лечебных манипуляций на них: коррекции кровотока, пластических процессов, обмена веществ, эффективности ЛС и других целей.

ГЛАВА 7

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Инфекционный процесс (инфП) — типовой патологический процесс, возникающий под действием микроорганизмов. ИнфП — комплекс взаимосвязанных изменений: функциональных, морфологических, иммунобиологических, биохимических и других, лежащих в основе развития конкретных инфекционных болезней (инфБ). ИнфБ по их распространённости устойчиво удерживают третье место в мире (после болезней ССС и онкологических заболеваний). Крупные эпидемии и пандемии инфБ уносили многие миллионы жизней: от эпидемии чумы в средние века погибла треть населения Европы; в XVII-XVIII веках натуральной оспой ежегодно заболевало около 10 млн. человек. Вместе с тем в тот период эмпирически были выработаны:

- Принципы борьбы с эпидемиями (например, сжигание одежды больных, трупов умерших, изоляция пациентов).
- Открыты возбудители основных инфБ человека (сибирской язвы, дифтерии, столбняка и др.).
- Установлено, что патогенные для человека бактерии способны вырабатывать токсины, с непосредственным действием которых стали связывать развитие патологического процесса. Аргументом в пользу важной роли бактериальных токсинов в развитии инфБ явилась высокая клиническая эффективность использования при них сывороток, что способствовало существенному снижению летальности от инфБ.

В России в настоящее время ежегодно регистрируется более 30 млн. больных инфБ, включая грипп и острые респираторные заболевания. Общей тенденцией являет-

---

Глава 7 «Инфекционный процесс» написана совместно с членом-корр. РАМН, проф. С.В. Грачёвым.

ся изменение спектра регистрируемых инфБ. Параллельно с увеличением доли заболеваний, вызываемых условно-патогенными бактериями, появились принципиально новые возбудители (ВИЧ-инфекция, прионные инфекции, геморрагические лихорадки из группы арбовирусных инфекций и пр.). Против них пока не разработано эффективных методов контроля и лечения.

В последние годы, несмотря на предпринятые ранее эффективные меры, вновь стала расти заболеваемость туберкулёзом. Люди чаще стали повторно болеть теми инфБ, после которых обычно вырабатывается стойкий иммунитет (корь, ветряная оспа и пр.). Нарастают сведения о важной роли некоторых возбудителей инфБ в формировании хронических заболеваний терапевтического (т.е. неинфекционного) характера.

Терминология

Различают следующие виды инфП.

- Сепсис — тяжёлая генерализованная форма инфП, обусловленная размножением микроорганизмов в крови и нередко в других биологических жидкостях организма.
- Септикопиемия — инфП, характеризующийся вторичным развитием гнойных очагов в различных тканях и органах у пациентов с сепсисом.
- Бактериемия, вирусемия — наличие в крови бактерий и/или вирусов без признаков их размножения. Является одним из этапов развития ряда инфП.
- Микстинфекция — инфП, вызванный одновременно двумя возбудителями и более.
- Реинфекция — повторное (после выздоровления пациента) возникновение инфП, вызванного тем же микроорганизмом.
- Суперинфекция — повторное инфицирование организма тем же возбудителем до периода выздоровления.
- Вторичная инфекция — инфП, развивающийся на фоне уже имеющейся (первичной) инфБ, вызванной другим микроорганизмом.

Этиология

Организм человека — идеальный объект для роста и размножения микробов. Он обеспечивает достаточно высокую стабильность основных параметров внутренней среды (температуры, электролитного состава, pH и др.) и лёгкую доступность питательных веществ.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАКРО- И МИКРООРГАНИЗМОВ

Макро- и микроорганизмы могут находится в различных отношениях: паразитизма, мутуализма и комменсализма (табл. 7-1).

Таблица 7-1. Основные формы симбиоза макро- и микроорганизма

Тип взаимодействия	Категория микроорганизмов	Краткая характеристика
Паразитизм	Патогенные	Микроорганизм наносит ущерб организму-хозяину. В большинстве случаев микроорганизмы данной группы продуцируют токсины
Мутуализм	Непатогенные	Взаимовыгодные отношения макро- и микроорганизма
Комменсализм	Патогенные условно	Промежуточный тип взаимодействия: размножающиеся в макроорганизме микробы не наносят ему вреда

Паразитизм — форма антагонизма, при которой микроорганизм использует макроорганизм как источник питания и объект постоянного или временного обитания.

Мутуализм — форма взаимовыгодного сосуществования микро- и макроорганизма (например, бактерии из группы кишечной микрофлоры и организм).

Комменсализм — форма взаимоотношения микро- и макроорганизма, при которой жизнедеятельность микробов в макроорганизме не наносит последнему вреда (например, нормальная микрофлора кишечника, кожи, слизистых оболочек).

ВИДЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

К возбудителям инфБ относятся простейшие, грибы, бактерии, вирусы и прионы.

Каждый из вышеуказанных возбудителей инфБ обусловливает специфические черты инфП. В значительной мере они определяются природой микроорганизма.

СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Классическая модель инфП наиболее типична для бактериальных инфекций. При вирусных инфекциях развитие инфП имеет существенные отличия в связи с тем, что вирусы являются «генетическими паразитами». Важным отличительным свойством микроорганизмов-паразитов является их патогенность — способность вызывать определённую инфБ.

Патогенность

Патогенность — видовой признак (присущий представителям одного и того же вида возбудителя). Этот признак закреплён в генетической программе микроорганизма и, следовательно, передается по наследству. Он обеспечивает:

- проникновение микроорганизма в макроорганизм (эта способность обозначается как инфективность),

• размножение в нём,

• развитие болезни с патогенезом, характерным для данного возбудителя.

Мерой патогенности является фенотипическое свойство — вирулентность.

Вирулентность

Вирулентность — свойство, характеризующее степень болезнетворности данного микроорганизма. Она зависит как от характеристик микроорганизма, так и от восприимчивости макроорганизма. В связи с этим вирулентность может повышаться или понижаться.

Факторы патогенности

Факторы патогенности перечислены на рис. 7-1.

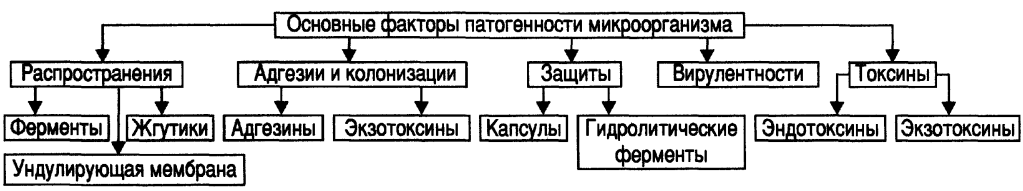


Рис. 7-1. Основные факторы патогенности микроорганизмов.

Факторы распространения

Факторы распространения обеспечивают или облегчают проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма и распространение в ней. К ним относятся:

• ферменты (например, гиалуронидаза, коллагеназа, нейраминидаза);

• жгутики (например, у холерного вибриона, кишечной палочки, протея);

• ундулирующая мембрана (например, у спирохет и некоторых простейших).

Факторы адгезии и колонизации

Факторы адгезии и колонизации способствуют попадающим в организм хозяина микроорганизмам взаимодействовать со специфическими рецепторами клеток, обеспечивая тем самым возможность паразитирования, размножения и образования колоний.

• Адгезивные молекулы — поверхностные химические структуры микробных клеток белковой или полисахаридной природы. Различные адгезины обеспечивают прочность взаимодействия микробов с определёнными клетками макроорганизма.

• Колонизация — размножение и образование большого количества однородных микробов (колоний). Этому способствуют также многие экзотоксины.

Факторы защиты

К факторам защиты возбудителя от бактерицидных механизмов организма хозяина относятся:

- капсулы, механически защищающие микроб от фагоцитоза (таким свойством обладают, например, возбудители сибирской язвы, гонореи, туберкулёза);
- факторы, угнетающие различные стадии фагоцитоза и реакции иммунитета (например, каталаза, содержащаяся у отдельных штаммов стафилококка разрушает H_2O_2 и тем самым угнетает процесс переваривания микробов в фагоците; протеаза гидролизует Ig; коагулаза стимулирует свёртывание белков плазмы крови, в том числе АТ).

Токсины

Токсины — вещества, оказывающие повреждающее действие на клетки и ткани организма хозяина (рис. 7-2).

Рис. 7-2. Дозозависимые эффекты биологически активных веществ, образующихся под действием ЛПС.

Описано более 50 разновидностей бактериальных токсинов. По происхождению их подразделяют на эндогенные (эндотоксины) и экзогенные (экзотоксины).

Эндотоксины

Эндотоксины — вещества, выделяемые бактериями в среду обитания при их разрушении. Образование токсинов контролируется генами хромосом или/и плазмидами (например, *Col*, *F*, *R*), которые включают в себя *tox*-транспозоны или фаги. Несмотря на то что термин «эндотоксин» прочно вошёл в медицинский лексикон, в настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что его следует осторожно относить к бактериальным токсинам.

- Эндотоксин обладает классическими признаками, характерными для ядов (например, токсическое действие в минимальных дозах, взаимодействие со строго

специфическими рецепторами, селективность действия, термостабильность и др.).

- Эндотоксины являются ЛПС. Они относятся к основным структурным компонентам внешней мембраны практически всех грамотрицательных бактерий (в том числе и непатогенных для человека). Биологическая активность эндотоксина определяется его гидрофобным компонентом — липидом А.
- Механизм действия ЛПС *in vivo* не носит специфического характера.
  - † При попадании в организм ЛПС поглощаются фагоцитами (лейкоцитами, макрофагами, купфферовскими клетками и др.).
  - † Указанные клетки активируются, синтезируют и секретируют в окружающую среду значительное количество БАВ липидной и белковой природы: Пг, активирующий тромбоциты фактор (PAF), лейкотриены, ИЛ, ИФН, ФНО-α, колониестимулирующие факторы и др. Цитокины, помимо влияния на течение воспаления, оказывают выраженное иммуностимулирующее действие.
  - † В крови эндотоксин взаимодействует с ЛПВП и белком, связывающим его. Этот липопротеинсвязывающий белок катализирует перенос его же мономерной формы на мембрану клетки-мишени (моноциты, нейтрофилы).
  - † На клеточной мембране происходит связывание липопротеинсвязывающего белка с CD14. Этот белок выполняет функцию «рецептора-мусорщика», ответственного за удаление молекулы эндотоксина с поверхности клетки с помощью эндоцитоза, а также презентирует молекулы эндотоксина «истинному» рецептору.
  - † Описаны также другие мембранные белки, выполняющие функцию рецептора для ЛПС.
- В настоящее время выделен ряд критических этапов, воздействие на которые способно подавить активацию клеток-мишеней и нейтрализовать повреждающие эффекты эндотоксинов.
- Повреждающий эффект ЛПС реализуется при участии ИЛ-1–8, ФНО, PAF.

Экзотоксины

Экзотоксины — вещества, выделяемые в окружающую среду (т.е. секретируемые) микроорганизмами в процессе их жизнедеятельности. В зависимости от объекта воздействия в эукариотических клетках экзотоксины условно подразделяют на мембранотоксины и токсины, влияющие на внутриклеточные структуры.

- Действующие на цитолемму мембранотоксины обеспечивают повышение её проницаемости и/или деструкцию. К основным мембранотоксинам относят:
  - † порообразующие неферментные вещества (могут приводить к апоптозу Т-лимфоцитов);
  - † соединения, вызывающие прямое ферментативное повреждение мембран (нейраминидаза, гиалуронидаза, фосфолипазы, сфингомиелиназы и пр.);
  - † токсины, оказывающие детергентное воздействие на липидный слой мембран (они содержат амфифильные соединения типа лизофосфолипидов).
- Влияющие на внутриклеточные структуры токсины. В молекуле экзотоксинов этой подгруппы имеются две функционально различные части: рецепторная

Таблица 7-2. Этапы взаимодействия экзотоксинов микробов с клеткой-мишенью

Этап	Содержание
Взаимодействие с клеткой	Рецепторная часть токсина взаимодействует со специфическим рецептором клетки
Интернализация	Токсин-рецепторный комплекс инвагинирует, везикулируется и поступает в цитозоль клетки
Транслокация в цитозоле	Токсин перемещается в цитоплазме клетки
Ферментативная модуляция структуры мишени	Каталитическая субъединица токсина повреждает структуры клетки

и каталитическая. Каждая из них ответственна за определённый этап взаимодействия с эукариотической клеткой.

- Взаимодействие экзотоксинов с клетками протекает в четыре этапа: 1) связывания с рецептором, 2) интернализации, 3) перемещения в цитозоле, 4) внутриклеточных эффектов (табл. 7-2).
- Экзотоксины обладают исключительно высокой специфичностью действия. Вследствие этого они обеспечивают развитие синдромов, характерных для действия именно данного токсина (ботулизма, столбняка, дифтерии и пр.).

Инфицирующая доза

Инфицирующая доза — минимальное количество жизнеспособных возбудителей, необходимых для развития инфБ. От величины инфицирующей дозы микроба может зависеть тяжесть течения инфП, а в случае условно-патогенных бактерий — возможность его развития.

Величина инфицирующей дозы в большой мере зависит от вирулентных свойств возбудителя. Между этими двумя характеристиками существует обратная зависимость: чем выше вирулентность, тем ниже инфицирующая доза, и наоборот. Известно, что для такого высоковирулентного возбудителя, как чумная палочка (*Yersinia pestis*), инфицирующая доза может колебаться от одной до нескольких микробных клеток; для *Shigella dysenteriae* (палочка *Григорьева-Шига*) — около 100 микробных клеток. В отличие от этого, инфицирующая доза низковирулентных штаммов может быть равна 10^5—10^6 микробных клеток.

УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Они определяются входными воротами инфекции, путями её распространения в организме, механизмами противоинфекционной резистентности.

Входные ворота

Входные ворота инфекции — место проникновения микробов в макроорганизм. Такими воротами могут быть:

- кожные покровы (например, для возбудителей малярии, сыпного тифа, кожного лейшманиоза);

- слизистые оболочки дыхательных путей (для возбудителей гриппа, кори, скарлатины и др.);
- слизистые оболочки ЖКТ (например, для возбудителей дизентерии, брюшного тифа);
- слизистая оболочка мочеполовых органов (для возбудителей гонореи, сифилиса и др.);
- стенки кровеносных и/или лимфатических сосудов, через которые возбудитель поступает в кровь или лимфу (например, при укусах членистоногих и животных, инъекциях и хирургических вмешательствах).

Входные ворота могут определять нозологическую форму заболевания. Так, внедрение стрептококка в области миндалин вызывает ангину, через кожу — рожу или пиодермию, в области матки — эндометрит.

Пути распространения бактерий

Известны следующие пути распространения бактерий в организме:

- по межклеточному пространству (благодаря бактериальной гиалуронидазе или дефектам эпителия);
- по лимфатическим капиллярам — лимфогенно;
- по кровеносным сосудам — гематогенно;
- по жидкости серозных полостей и спинномозгового канала.

Большинство возбудителей имеет тропность к определённым тканям макроорганизма. Это определяется наличием молекул адгезии у микробов и специфических рецепторов у клеток макроорганизма, что ведёт к присоединению бактерий к рецепторам клеток-мишеней.

Механизмы противоинфекционной резистентности

Существуют эффективные защитные системы, препятствующие проникновению возбудителей в организм, их размножению и реализации их патогенных эффектов. Особенно велика роль факторов, тормозящих проникновение патогенных или условно-патогенных бактерий. В качестве примера в табл. 7-3 представлены основные защитные факторы ЖКТ.

Таблица 7-3. Основные защитные факторы желудочно-кишечного тракта

Отдел ЖКТ	Факторы защиты
Ротоглотка	Лизоцим, протеолитические ферменты слюны, секреторные Ig, эндогенная микрофлора
Желудок	Кислая среда, протеолитические ферменты, перистальтика
Тонкая кишка	Жёлчные кислоты, протеолитические ферменты, секреторные Ig, кишечная микрофлора, муцин, слущивание эпителиоцитов, лимфоидные образования, перистальтика
Толстая кишка	Кишечная микрофлора, секреторные Ig, муцин, слущивание эпителиоцитов, перистальтика

Учитывая наличие защитных факторов макроорганизма, попадание в него инфекционного агента не означает обязательного и тем более немедленного развития инфБ. В зависимости от условий инфицирования и состояния защитных систем инфП может вообще не развиться или протекать в форме бактерионосительства. В последнем случае какие-либо системные ответные реакции организма (включая иммунные) не выявляются.

Общий патогенез

В этом разделе рассмотрены взаимодействия микроорганизмов и фагоцитов, звенья патогенеза инфП (лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения метаболизма) и состояние отдельных физиологических систем при развитии инфП.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ И ФАГОЦИТОВ

В патогенезе развития инфП ключевую роль играет взаимодействие возбудителей болезней и фагоцитов. Результат этого взаимодействия во многом определяет особенности течения инфП. В классическом варианте защитная роль фагоцитов состоит в поглощении и уничтожении микроорганизмов. Однако возбудители некоторых инфБ обладают резистентностью к деструкции фагоцитами и даже способны размножаться в них (табл. 7-4).

Вирусы могут проникать в фагоцитирующие клетки, изменяя их функциональную активность. В табл. 7-5 представлены данные о влиянии некоторых патогенных для человека вирусов на жизнедеятельность лейкоцитов.

Таблица 7-4. Некоторые виды микроорганизмов, размножающихся в макрофагах

Тип	Примеры
Вирусы	Герпесвирусы, поксвирусы
Риккетсии	Риккетсия *Провацека* (*Rickettsia prowazekii*)
Бактерии	Туберкулёзная микобактерия, микобактерия лепры, бруцеллы, *Legionella pneumophila*
Простейшие	Лейшмании, трипаносомы, токсоплазмы

Таблица 7-5. Влияние вирусов на функциональную активность полиморфноядерных лейкоцитов *in vivo* и *in vitro*

Вирус	ХТ	ОМ	СА	БА	Ф
Цитомегаловирус	↓↓	↓↓		↓	↓
Энтеровирус	↓				
Гепатита В	↓↓	↓↓		↓↓	↓
ВИЧ	↓		↓		
Гриппа	↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓
Кори	↓	?	?	?	?

Примечание. ХТ — хемотаксис, ОМ — окислительный метаболизм, СА — секреторная активность, БА — бактерицидная активность, Ф — фагоцитоз.

ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА

инфП — типовой патологический процесс, основными общими звеньями развития которого являются лихорадка, воспаление, гипоксия, нарушения обмена веществ, а также расстройства функций органов, тканей и их систем.

Лихорадка

Лихорадка является наиболее частым компонентом инфБ. Возбудители инфекций при помощи первичных пирогенов стимулируют синтез и высвобождение лейкоцитами вторичных пирогенов — лейкоцитарных цитокинов. Это запускает лихорадочную реакцию (подробнее см. раздел «Лихорадка» в главе 6).

Воспаление

Воспаление развивается в ответ на внедрение в организм или активации в нём инфекционного флогогенного агента. При этом очаг воспаления играет двоякую — как защитную, так и патогенную — роль. Защитная роль заключается в ограничении распространения возбудителя инфекции и его токсинов, а патогенная — в выбросе медиаторов воспаления и повреждении тканей в очаге воспаления. Это может усугубить нарушения обмена веществ, функции многих органов, гемодинамики, трофики тканей и т.д. (подробнее см. главу 5 «Воспаление»).

Гипоксия

Нарушения биологического окисления — важный компонент инфП. Тип развивающейся при инфП гипоксии во многом зависит от особенностей инфБ. Так, респираторная гипоксия может возникать в результате угнетающего действия ряда токсинов на дыхательный центр, циркуляторная — следствие нарушения микроциркуляции. Гемический тип гипоксии может развиваться за счёт уменьшения количества эритроцитов (например, при малярии). Тканевая гипоксия формируется вследствие разобщения окисления и фосфорилирования под действием эндотоксинов (например, сальмонелл, шигелл).

Нарушения метаболизма

На начальных этапах инфП, как правило, преобладают процессы катаболического характера: протеолиз, липолиз, распад гликогена (и как следствие — гипергликемия). На этапе выздоровления катаболические реакции сменяются стимуляцией анаболических процессов.

В зависимости от нозологической формы могут преобладать нарушения определённых видов обмена. Так, при кишечных инфекциях преимущественно наблюдаются расстройства водно-электролитного обмена и КЩР, при гепатитах — белкового, при сепсисе расстраиваются в большей или меньшей мере все виды метаболизма.

Указанные выше звенья механизма развития инфП, как правило, приводят к расстройствам функций органов, тканей и их систем.

РАССТРОЙСТВА ФУНКЦИЙ

Если защитные механизмы оказываются недостаточными для локализации инфекции, то происходит её генерализация, развиваются выраженные общие реакции различных систем организма хозяина.

Нервная система

Микробная инвазия, особенно массированная, является причиной неспецифических ответов:

- развития стресс-реакции,
- активации механизмов резистентности. При значительной интоксикации активация ЦНС сменяется её угнетением.

При ряде инфекций (например, ботулизме) нарушается нейротрофическая функция нервной системы.

Изменения функционального состояния ЦНС приводят к перестройке деятельности органов и систем организма, направленной на локализацию и уничтожение возбудителя инфП, а также нормализацию жизнедеятельности самого организма. При этом изменения могут заключаться как в усилении, так и в подавлении функции того или иного органа либо физиологической системы.

При развитии инфП возникают также специфические для каждой инфекции структурно-функциональные изменения в нервной системе, отражающие:

- особенности возбудителя,
- состояние реактивности макроорганизма.

Иммунная система

Активация иммунной системы направлена в первую очередь на формирование иммунитета. Однако в ходе инфП могут развиваться иммунопатологические реакции: аллергические, иммунной аутоагрессии, иммунодефициты (рис. 7-3).

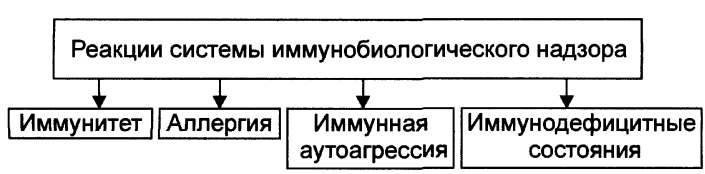


Рис. 7-3. Реакции системы иммунобиологического надзора, развивающиеся при инфекционном процессе.

• **Аллергические реакции**

Наиболее часто наблюдаются реакции гиперчувствительности третьего типа (по Джеллу и Кумбсу). Иммунокомплексные реакции возникают при массированном высвобождении Аг в результате гибели микроорганизмов в уже сенсибилизированном организме хозяина. Так, вызванный иммунными комплексами гломерулонефрит часто осложняет стрептококковую инфекцию. Иммунокомплексные реакции нередко развиваются при хронических инфБ бактериальной, вирусной и грибковой природы, при глистных инвазиях. Проявления аллергических реакций при инфП различны. Они в значительной мере определяются местом фиксации иммунных комплексов (с развитием васкулитов, артритов, нефритов, невритов, иридоциклитов, энцефалитов).

• **Реакции иммунной аутоагрессии**

Реакции иммунной аутоагрессии часто сопровождают инфБ. Причины:

† модификация под влиянием микробных факторов Аг организма,

† сходство Аг хозяина и микроорганизма,

† интеграция вирусной ДНК с геномом хозяина.

• **Иммунодефициты**

При инфП иммунодефициты, как правило, преходящи. Исключение составляют заболевания, при которых вирус массированно поражает клетки иммунной системы (например, при СПИДе), блокируя формирование иммунного ответа. При хронических инфекциях возможно снижение эффективности механизмов местного иммунитета (например, при кишечных инфекциях) или иммунной системы организма в целом (например, при малярии).

Сердечно-сосудистая система

При инфП могут развиваться аритмии, коронарная недостаточность, сердечная недостаточность, перераспределение кровотока, нарушения микроциркуляции. Основными причинами развития названных нарушений являются микробные токсины, дисбаланс ионного и водного обмена, изменение состояния крови.

Внешнее дыхание

При инфП возможно усиление функции дыхательной системы, сменяющееся её угнетением. Основные причины:

† подавление токсинами (микробными и образующимися в организме при развитии инфП) активности нейронов дыхательного центра,

† поражение возбудителями (например, пневмококками) органов системы дыхания.

В ходе инфП могут существенно меняться также функции почек, печени, ЖКТ. Как правило, эти нарушения в большой мере определяются характером возбудителя и рассматриваются в специальных руководствах.

Стадии и варианты течения инфекции

Стадии болезни в общем виде рассмотрены в главе 2. Стадийность (периодичность) течения инфБ является одной из патогномоничных их особенностей. При развития инфБ выделяют несколько периодов: инкубационный, продромальный, основных проявлений и завершения.

ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Инкубационный период — интервал времени от инфицирования макроорганизма до появления первых клинических признаков болезни — характеризуется:

- размножением и избирательным накоплением микроорганизмов в определённых органах и тканях, которые в ходе инфБ более всего и повреждаются;
- мобилизацией защитных механизмов организма.

Длительность инкубационного периода — от нескольких часов (при острых кишечных инфекциях) до нескольких лет (при СПИДе, прионных инфекциях) — определяется в основном биологическими свойствами возбудителей, в силу чего продолжительность этого периода считают их видовым признаком.

ПРОДРОМАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Продромальный период — этап инфП от появления первых клинических неспецифических проявлений болезни до полного развития её симптомов. Проявления:

- снижение эффективности реакций защиты организма;
- нарастание степени патогенности возбудителя (размножение, выработка и высвобождение эндо- и экзотоксинов);
- клинические проявления на этом этапе инфП не имеют характерных для данного инфП черт. К ним относятся недомогание, дискомфорт, головная боль, лихорадка, мышечные и суставные боли.

Продромальный период выявляется не при всех инфБ и обычно длится от нескольких часов до нескольких суток.

ПЕРИОД ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Период основных проявлений (разгара) болезни характеризуется развитием типичных для данной болезни признаков. Они зависят от:

- специфических патогенных свойств возбудителя;
- характера ответных реакций организма, формирующихся на фоне недостаточности его адаптивных механизмов.

Продолжительность этого периода зависит от нозологической формы и колеблется в широких пределах. Для многих инфБ (корь, скарлатина, тифы) характерна относительно постоянная длительность этого периода. В развитии инфБ могут регистрироваться обострения или нарастание клинических проявлений болезни (в форме её нового цикла).

ПЕРИОД ЗАВЕРШЕНИЯ

Период завершения инфБ имеет несколько вариантов: выздоровление, гибель организма, развитие осложнений, а также бациллоносительство.

- **Выздоровление**

Выздоровление наступает при благоприятном окончании болезни, происходит постепенное снижение выраженности и исчезновение основных клинических признаков инфП. Выздоровление может быть полным и неполным.

† Полное выздоровление больных является наиболее частым исходом острого инфП и завершается удалением из организма возбудителя (санацией). Для инфБ характерно то, что клиническое выздоровление наступает значительно раньше, чем ликвидируются структурно-функциональные нарушения, возникшие при инфП. Так, период полного восстановления функций печени после вирусных гепатитов составляет от 6 мес до 1 года, тогда как само заболевание (его клиническая манифестация) продолжается 1–1,5 мес.

‡ Как правило, инфБ заканчивается формированием иммунитета, обеспечивающего невосприимчивость организма к данной инфекции при его повторном инфицировании.

‡ Эффективность и длительность приобретённого иммунитета существенно различаются при различных инфБ: от выраженного и стойкого, практически исключающего возможность повторного заболевания в течение всей жизни (например, при натуральной оспе, кори), до слабого и кратковременного, допускающего повторное возникновение болезни спустя короткое время (например, при дизентерии).

† Неполное выздоровление характеризуется сохранением остаточных явлений заболевания.

- **Осложнения**

В любом периоде инфБ могут развиться специфические и неспецифические осложнения.

† К специфическим осложнениям относят те, развитие которых непосредственно связано с основными звеньями патогенеза инфП (например, перфорация стенки кишечника и кишечное кровотечение при брюшном тифе, гиповолемический шок при холере и т.д.).

† К неспецифическим осложнениям относят состояния, вызванные, например, активацией вторичной инфекции или суперинфекцией.

• **Субклинические формы**

Помимо клинически выраженных форм, инфБ могут протекать и субклинически. При этом у больных после инфицирования не регистрируются клинические проявления. Однако при исследовании иммунного статуса и ряда показателей жизнедеятельности организма выявляются специфические для данной инфБ изменения.

• **Бациллоносительство**

В ряде случаев инфП сопровождается формированием бациллоносительства — определённого вида адаптации и взаимодействия микро- и макроорганизма. Для бациллоносительства характерно отсутствие эффективных специфических иммунных реакций. Оно формируется у практически здоровых людей, развитие инфП у которых ограничилось первичной адгезией возбудителя.

Механизмы защиты организма от возбудителей инфекции

Диапазон проявлений инфБ может варьировать в очень широких пределах. На примере одной вспышки инфБ можно наблюдать:

- развитие бактерионосительства,
- типичную или атипичную клиническую картину болезни,
- развитие осложнений,
- гибель некоторых пациентов.

Столь широкий спектр клинических проявлений заболевания во многом объясняется, с одной стороны, разной степенью эффективности защитных систем макроорганизма, а с другой — патогенности возбудителя.

Развитие инфБ, как правило, сопровождается закономерной активацией защитных реакций организма, направленных на обнаружение, уничтожение или удаление возбудителя, а также на восстановление структурно-функциональных нарушений, развившихся в ходе инфБ.

Механизмы и факторы макроорганизма, препятствующие проникновению и жизнедеятельности в нём возбудителя, и, как следствие — *возникновению* и развитию инфП, подразделяют на две группы:

- неспецифические (играющие роль при контакте со всеми или многими возбудителями),
- специфические (направленные против конкретного микроорганизма).

Между различными адаптивными механизмами существует своеобразный синергизм, который потенцирует эффективность защиты (рис. 7-4).

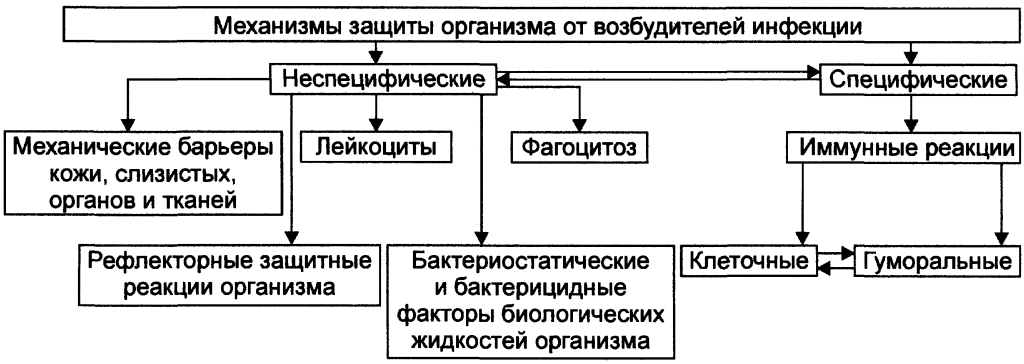


Рис. 7-4. Основные механизмы защиты организма от возбудителей инфекционного процесса.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАЩИТЫ

Неспецифическая защита организма от возбудителей инфБ включает весьма разнообразные механизмы и факторы. Они выступают в качестве первого барьера на пути внедрения возбудителей. К важнейшим формам неспецифической защиты организма относят барьерную функцию и бактерицидные факторы кожи, слизистых оболочек и других структур, лейкоциты, фагоцитоз микроорганизмов, гуморальные бактерицидные и бактериостатические механизмы, рефлекторные защитные реакции.

Барьеры и бактерицидные факторы

Барьерная функция и бактерицидные факторы кожи, слизистых оболочек и других структур — первая линия неспецифической защиты организма.

- Значительная часть возбудителей (например, контактных инфекций) проникает в организм человека через кожу и слизистые оболочки только при условии их повреждения. Кожа имеет защитный роговой слой, при десквамации которого удаляется значительное количество бактерий. Барьерную функцию выполняет также мерцательный эпителий бронхов, щёточная каёмка эпителия слизистой оболочки кишечника. Определённая защитная роль принадлежит гистогематическим и гематоэнцефалическому барьерам, мембранам клеток.
- Протективную функцию выполняет и нормальная по количеству и соотношению друг с другом микрофлора кожи и слизистых оболочек. Напротив, дисбактериоз способствует проникновению в организм микробов-паразитов и облегчает развитие инфП.
- Бактерицидные свойства кожи и слизистых обусловлены наличием на их поверхности секретов, содержащих лизоцим, секреторные IgA и IgM, гликопротеины. Важнейшее значение среди них имеет IgA. Он блокирует связывающие участки на поверхности бактерий и тем самым создаёт препятствие для прикрепления бактерий к специфическим рецепторам на поверхности эпителиальных клеток.

- Наличие жирных кислот на поверхности кожи создаёт низкий pH. Кроме того, потовые железы вырабатывают молочную кислоту (МК), которая препятствует жизнедеятельности многих микроорганизмов.
- Низкий pH желудочного сока оказывает бактерицидное действие. В результате желудок является единственной частью ЖКТ, который почти полностью свободен от живых бактерий.

Лейкоциты

Лейкоциты — мощный барьер для большинства микробов. Мононуклеары и гранулоциты (прежде всего нейтрофилы) оказывают эффективное неспецифическое бактерицидное действие на многие возбудители инфП как непосредственно, так и при помощи лейкокинов (подробнее см. главу 5 «Воспаление» и главу 16 «Патофизиология системы иммунобиологического надзора»).

Фагоцитоз

Захват и, как правило, внутриклеточное разрушение микробов фагоцитами (нейтрофильными лейкоцитами, а также клетками *фон Купффера*, *Лангерханса*, альвеолярными и другими макрофагами) — один из главных механизмов противоинфекционной защиты макроорганизмов.

В процессе адгезии возбудителей и в наибольшей мере после поглощения их фагоцитами в последних активизируется комплекс механизмов инактивации и деструкции микробов. Этот комплекс получил название «микробоцидной системы фагоцитов» (МСФ). Эта система представлена кислородзависимой и кислороднезависимой подсистемами (рис. 7-5).

Рис. 7-5. Структура микробоцидной системы фагоцитов. МСФ — *микробоцидная система фагоцитов.*

Кислородзависимая МСФ

Главными компонентами этой подсистемы являются миелопероксидаза, каталаза и активные формы кислорода.

- **Миелопероксидаза** находится в азурофильных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов/макрофагов.

† Активность миелопероксидазы возрастает во много раз в присутствии H_2O_2, продуцируемого при участии бактерий, нейтрофилов, галоидных кофакторов (в тканях главным образом йода).

† Взаимодействие миелопероксидазы с H_2O_2 сопровождается образованием сильных окислителей, окислением галоидов, йодированием и хлорированием бактериальных металлов. Эти и другие реакции вызывают деструкцию внешних оболочек бактерий до дисахаридов, содержащих глутамин и мураминовую кислоту. Последняя разрушается мурамидазой, что приводит к гибели микроорганизмов.

- **Каталаза** реагирует (как и миелопероксидаза) с H_2O_2 и галоидами с образованием бактерицидных активных форм кислорода, сильных окислителей. Миелопероксидазная и каталазная МСФ оказывают в процессе фагоцитоза высокоэффективное деструктивное действие на бактерии, вирусы, грибы и микоплазмы.

- **Активные формы кислорода**. В фагоцитах при реакциях дыхательного взрыва образуются синглетный кислород ($^1O_2$), радикал супероксида (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH^-). Эти формы кислорода обозначают как активные (реактивные). Имеются доказательства высокой бактерицидной эффективности активных форм кислорода в отношении большинства микробов.

Кислороднезависимая МСФ

Основные компоненты этой подсистемы представлены лизоцимом, лактоферрином, катионными белками, Н-гиперионией, гидролазами лизосом.

- **Лизоцим** (мурамидаза) расщепляет совместно с гидролазами лизосом мураминовую кислоту пептидогликанов оболочек микробов. Наиболее чувствительны к лизоциму грамположительные микробы: стафилококки, стрептококки. Коринебактерии и другие грамотрицательные организмы подвержены меньшему бактериолитическому влиянию мурамидазы.

- **Лактоферрин** в ненасыщенной ионами железа форме оказывает на микроорганизмы, заключенные в фагосомах, бактериостатическое действие. Последнее достигается за счёт хелатирующего связывания железа микробов, играющего для них роль важного ростового фактора.

- **Катионные белки** оказывают бактерицидное действие в основном на грамположительные микробы, заключенные в фаголизосомах.

- **Ацидоз**

  † В диапазоне pH 4,0–6,5 ацидоз оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие.

  † При pH 4,0–4,5 подавляет формирование поверхностного заряда бактерий. Это сопровождается торможением мембранных процессов, что и приводит к гибели бактерий.

  † Накопление H^+ сопровождается образованием в фагоцитах нитритов, хлораминов, альдегидов, синглетного кислорода ($^1O_2$) и других факторов, дающих выраженный бактерицидный эффект.

† В условиях ацидоза повышаются проницаемость мембран лизосом и их гидролитические свойства.

- **Гидролазы** находятся в первичных лизосомах в неактивном состоянии. Они значительно повышают активность в условиях ацидоза, развивающегося в процессе фагоцитоза. Лизосомальные ферменты осуществляют деструкцию компонентов поглощённых фагоцитами микробов до пептидов, аминокислот, жирных кислот, нуклеотидов и других элементарных соединений. Эти соединения используются тканевыми клетками в регионе фагоцитоза на пластические и энергетические нужды.

Деструкция микробов в процессе фагоцитоза осуществляется за счёт содружественного и потенцирующего действия всех описанных выше и других механизмов.

Бактерицидные и бактериостатические гуморальные механизмы

К гуморальным бактерицидным и бактериостатическим механизмам относятся лизоцим, лактоферрин, трансферрин, β-лизины, факторы комплемента, система ИФН.

- Лизоцим эффективно разрушает мураминовую кислоту пептидогликанов с внешней стороны клеточной стенки грамположительных бактерий. Это приводит к их осмотическому лизису.
- Лактоферрин и трансферрин изменяют метаболизм железа в микробах. Это нарушает их жизненный цикл и обусловливает гибель.
- β-Лизины являются бактерицидными для большинства грамположительных бактерий.
- Факторы комплемента оказывают опсонизирующее действие, способствуя фагоцитозу микроорганизмов.
- Система ИФН проявляет неспецифическую противовирусную активность.

Рефлекторные защитные реакции

При помощи рефлекторных защитных реакций типа кашля и рвоты из дыхательных путей и желудка удаляются многие возбудители инфекции.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Наиболее эффективным механизмом защиты организма при инфП является активация иммунных реакций. Микроорганизмы содержат множество разнообразных антигенных детерминант. Иммунная система организма распознаёт их как чужеродные, развиваются гуморальные и клеточные механизмы иммунного ответа.

- Входные ворота инфекции и особенности возбудителя во многом определяют, какой по преимуществу окажется форма иммунного ответа — клеточной или гуморальной.

† Внедрение микроорганизмов, которые размножаются внеклеточно, как правило, вызывает преимущественно гуморальный иммунный ответ.

† Попадание в организм микробов, способных размножаться внутриклеточно, сопровождается активацией в основном реакций клеточного иммунитета.

† Экзотоксины, имеющие решающее значение в патогенезе ряда инфекций (столбняк, дифтерия, газовая гангрена), нейтрализуются антитоксинами. Если в крови присутствует токсин, то специфические АТ (антитоксин) нейтрализуют его, предотвращая патогенное действие. Образование антитоксинов при первичной инфекции обычно происходит медленно, и они не могут эффективно защитить организм хозяина.

• Вирусы, распространяющиеся гематогенно (например, полиомиелита, кори, эпидемического паротита), нейтрализуются преимущественно факторами гуморального иммунитета.

• Вирусы, размножающиеся на месте внедрения (например, гриппа), при первичном инфицировании включают в первую очередь механизмы местного иммунитета (IgA). При внутриклеточном размножении вирусов особое значение в противовирусной защите имеет клеточный иммунитет.

• При грибковых заболеваниях формируется преимущественно клеточный иммунитет.

• Для возбудителей протозойных инфекций характерно разнообразие антигенного состава. Глистные инвазии сопровождаются преимущественно стимуляцией синтеза IgE. На месте внедрения паразита часто находят инфильтрат, состоящий из мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток.

• За формирование и поддержку долгосрочного иммунитета ответственны образующиеся в результате контакта с Аг возбудителя клоны долгоживущих лимфоцитов (клетки иммунологической памяти). При этом в одних случаях иммунитет формируется пожизненно, а в других — на короткий срок. Причины неоднозначного иммунного ответа во многом остаются неясными. К числу наиболее вероятных и значимых относятся:

† низкая иммуногенность возбудителя (например, при кишечных инфекциях);

† внутриклеточное паразитирование возбудителя;

† изменение структуры вируса (например, гриппа);

† нарушения механизмов формирования иммунного ответа за счёт иммуносупрессии;

† пожизненный иммунитет при некоторых вирусных инфекциях обусловлен персистенцией возбудителя в организме (этот феномен обозначают как нестерильный иммунитет).

Принципы терапии инфекционного процесса

Терапию инфП проводят с учётом этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов лечения.

Этиотропное лечение

Этиотропная терапия заключается в воздействии на возбудителя. Для этого применяют:

- антибактериальные средства (например, антибиотики, сульфаниламиды, хинолоны, диаминопиримидины, производные нитроимидазола и нитрофурана, бактериофаги, Ig);
- противовирусные препараты (например, Ig, производные адамантана, ингибиторы протеаз, обратной транскриптазы и ДНК-полимераз, ИФН, нуклеотидные аналоги);
- противогрибковые средства (например, азолы, фторцитозин, аморолфин, аллиламины, гризеофульвин);
- антипротозойные препараты (например, сульфаниламиды, сульфоны, хлорохин, сульфадоксин, хинин, артемизин, метронидазол).

Патогенетическая терапия

Патогенетическое лечение имеет целью блокаду механизма развития инфП. Это достигается при помощи:

- дезинтоксикационной терапии (например, применением антитоксических сывороток, гемодилюции, гемодиализа, плазмафереза);
- противовоспалительного лечения (см. главу 5 «Воспаление»);
- иммунотерапии и иммунокоррекции (например, с помощью специфических сывороток, вакцин, адаптогенов, иммуномодуляторов, десенсибилизирующих воздействий);
- нормализации функций органов, тканей и их систем (например, ССС, дыхательной, пищеварительной, нервной), нарушенных в связи с развитием инфП;
- коррекции основных параметров гомеостаза организма (КЩР, содержания ионов, массы и реологических свойств циркулирующей крови, pO_2, pCO_2 и др.).

Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение направлено на облегчение состояния пациента и устранение у него тягостных, болезненных ощущений, усугубляющих течение инфП. С этой целью используют, например, препараты, устраняющие головную боль, чувство эмоционального напряжения или страха, снотворные и противоболевые препараты.

ГЛАВА 8

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Углеводы — обязательный и наиболее значительный компонент пищи. В сутки человек потребляет 400–600 г различных углеводов.

Как необходимый участник метаболизма, углеводы включены практически во все виды обмена веществ: нуклеиновых кислот (в виде рибозы и дезоксирибозы), белков (например, гликопротеинов), липидов (например, гликолипидов), нуклеозидов (например, аденозина), нуклеотидов (например, АТФ, АДФ, АМФ), ионов (например, обеспечивая энергией их трансмембранный перенос и внутриклеточное распределение).

Как важный компонент клеток и межклеточного вещества, углеводы входят в состав структурных белков (например, гликопротеинов), гликолипидов, гликозаминогликанов и др.

Как один из главных источников энергии, углеводы необходимы для обеспечения жизнедеятельности организма. Наиболее важны углеводы для нервной системы. Ткань мозга использует примерно 2/3 всей глюкозы, поступающей в кровь.

Типовые формы нарушений

Многочисленные расстройства метаболизма углеводов условно объединяют в несколько групп: гипогликемии, гипергликемии, гликогенозы, гексоз- и пентоземии, агликогенозы. Перечисленные расстройства рассматривают как типовые формы нарушений углеводного обмена (рис. 8-1).

Рис. 8-1. Типовые формы нарушений углеводного обмена.

Гипогликемии

Гипогликемии — состояния, характеризующиеся снижением уровня глюкозы плазмы крови (ГПК) ниже нормы (менее 65 мг%, или 3,58 ммоль/л). В норме ГПК натощак колеблется в диапазоне 65–110 мг%, или 3,58–6,05 ммоль/л.

ПРИЧИНЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Причины гипогликемии представлены на рис. 8-2.

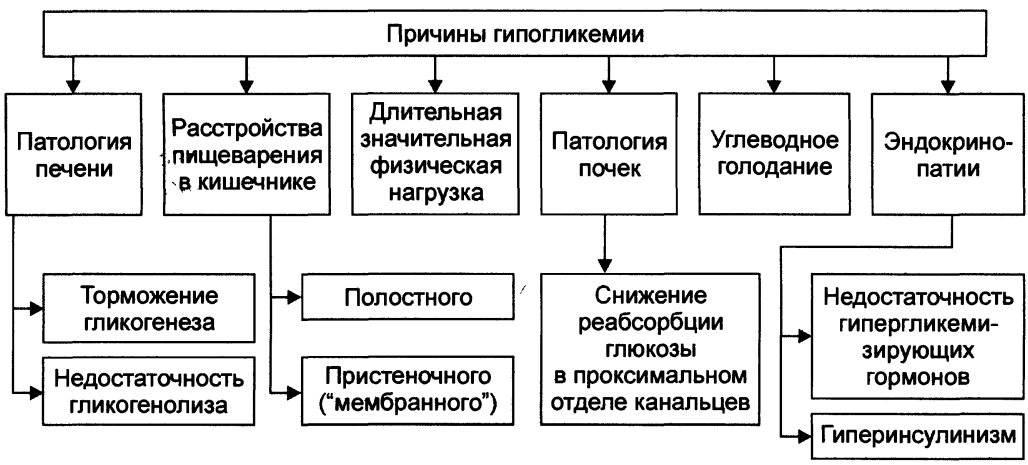


Рис. 8-2. Причины гипогликемии.

Патология печени

Наследственная и приобретённая патология печени — одна из наиболее частых причин гипогликемии. Гипогликемия характерна для хронических гепатитов, циррозов печени, гепатодистрофий (в том числе иммуноагрессивного генеза), для острых токсических поражений печени, для ряда ферментопатий (например, гексокиназ, гликогенсинтетаз, глюкозо-6-фосфатазы) и мембранопатий гепатоцитов. К гипогликемии приводят нарушения транспорта глюкозы из крови в гепатоциты, снижение активности гликогенеза в них и отсутствие (или малое содержание) депонированного гликогена. Гипогликемия развивается также при длительном голодании, а также может развиться при значительной активации жизнедеятельности организма (например, при физической нагрузке или стрессе).

Нарушения пищеварения

Нарушения пищеварения — полостного переваривания углеводов, а также их пристеночного расщепления и абсорбции — приводят к развитию гипогликемии. Гипогликемия развивается также при хронических энтеритах, алкоголь-

ном панкреатите, опухолях поджелудочной железы, синдромах нарушенного всасывания.

- Причины нарушений полостного переваривания углеводов:
  - † Недостаточность α-амилазы поджелудочной железы (например, у пациентов с панкреатитами или опухолями железы).
  - † Недостаточное содержание и/или активность амилолитических ферментов кишечника (например, при хронических энтеритах, резекции кишечника).
- Причины нарушений пристеночного расщепления и абсорбции углеводов:
  - † Недостаточность дисахаридаз, расщепляющих углеводы до моносахаридов, — глюкозы, галактозы, фруктозы.
  - † Недостаточность ферментов трансмембранного переноса глюкозы и других моносахаридов (фосфорилаз), а также белка — переносчика глюкозы GLUT5.

Патология почек

Гипогликемия развивается при нарушении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах нефрона почек. Причины:

- Дефицит и/или низкая активность ферментов (ферментопатия, энзимопатия), участвующих в реабсорбции глюкозы.
- Нарушение структуры и/или физико-химического состояния мембран (мембранопатии) вследствие дефицита или дефектов мембранных гликопротеинов, участвующих в реабсорбции глюкозы (подробнее см. в приложении «Справочник терминов», статья «Переносчики глюкозы»).

Названные причины приводят к развитию синдрома, характеризующегося гипогликемией и глюкозурией («почечный диабет»).

Эндокринопатии

Основные причины развития гипогликемии при эндокринопатиях: **недостаток гипергликемизирующих факторов** или **избыток инсулина**.

- К гипергликемизирующим факторам относят глюкокортикоиды, йодсодержащие гормоны щитовидной железы, СТГ, катехоловые амины и глюкагон.
  - † **Глюкокортикоидная недостаточность** (например, при гипокортицизме вследствие гипотрофии и гипоплазии коры надпочечников). Гипогликемия развивается в результате торможения глюконеогенеза и дефицита гликогена.
  - † **Дефицит тироксина** (T_4) и **трийодтиронина** (T_3) (например, при микседеме). Гипогликемия при гипотиреозах является результатом торможения процесса гликогенолиза в гепатоцитах.

† **Недостаток СТГ** (например, при гипотрофии аденогипофиза, разрушении его опухолью, кровоизлиянии в гипофиз). Гипогликемия при этом развивается в связи с торможением гликогенолиза и трансмембранного переноса глюкозы.

† **Дефицит катехоламинов** (например, при туберкулёзе с развитием надпочечниковой недостаточности). Гипогликемия при дефиците катехоламинов является следствием пониженной активности гликогенолиза.

† **Недостаток глюкагона** (например, при деструкции α-клеток поджелудочной железы в результате иммунной аутоагрессии). Гипогликемия развивается в связи с торможением глюконеогенеза и гликогенолиза.

• Избыток инсулина и/или его эффектов

Причины гипогликемии при гиперинсулинизме:

† активация утилизации глюкозы клетками организма,

† торможение глюконеогенеза,

† подавление гликогенолиза.

Указанные эффекты наблюдаются при инсулиномах или передозировке инсулина.

Углеводное голодание

Углеводное голодание наблюдается в результате длительного общего голодания, в том числе углеводного. Дефицит в пище только углеводов не приводит к гипогликемии в связи с активацией глюконеогенеза (образование углеводов из неуглеводных веществ).

Длительная значительная гиперфункция организма при физической работе

Гипогликемия развивается при длительной и значительной физической работе в результате истощения запасов гликогена, депонированного в печени и скелетных мышцах.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Возможные последствия гипогликемии (рис. 8-3): гипогликемическая реакция, синдром и кома.

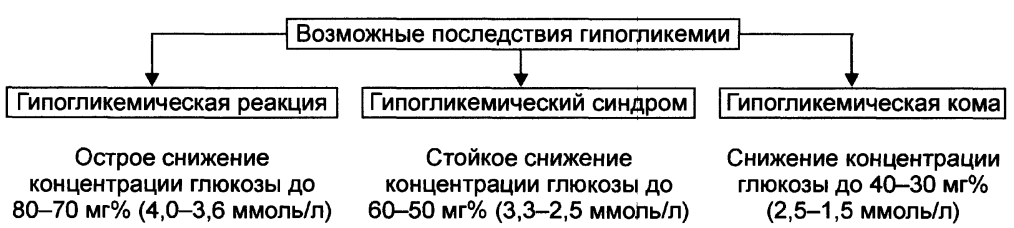


Рис. 8-3. Возможные последствия гипогликемии.

Гипогликемическая реакция

Гипогликемическая реакция — острое временное снижение ГПК до нижней границы нормы (как правило, до 80–70 мг%, или 4,0–3,6 ммоль/л).

- Причины:
  - † Острая избыточная, но преходящая секреция инсулина через 2–3 сут после начала голодания.
  - † Острая чрезмерная, но обратимая секреция через несколько часов после нагрузки глюкозой (с диагностической или лечебной целью, переедания сладкого, особенно у лиц пожилого и старческого возраста).
- Проявления:
  - † Низкий уровень ГПК.
  - † Лёгкое чувство голода.
  - † Мышечная дрожь.
  - † Тахикардия.

Указанные симптомы выражены слабо, реже отсутствуют и выявляются при дополнительной физической нагрузке или стрессе.

Гипогликемический синдром

Гипогликемический синдром — стойкое снижение ГПК ниже нормы (до 60–50 мг%, или 3,3–2,5 ммоль/л), сочетающееся с расстройством жизнедеятельности организма.

Проявления гипогликемического синдрома приведены на рис. 8-4. Они могут быть как адренергическими (обусловленными избыточной секрецией катехоламинов), так и нейрогенными (вследствие расстройств функций ЦНС).

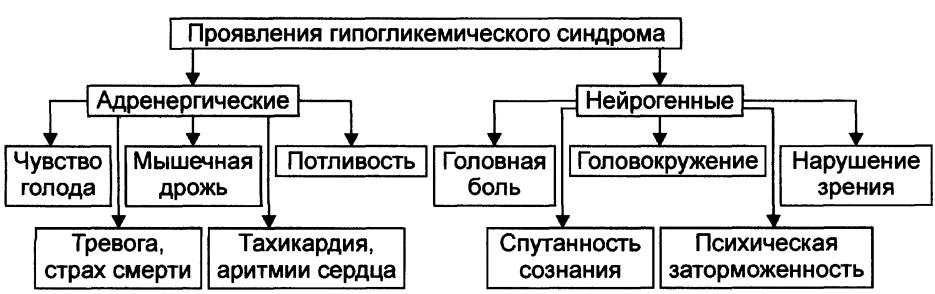


Рис. 8-4. Проявления гипогликемического синдрома.

Гипогликемическая кома

Гипогликемическая кома — состояние, характеризующееся падением ГПК ниже нормы (как правило, менее 40–30 мг%, или 2,0–1,5 ммоль/л), потерей сознания, значительными расстройствами жизнедеятельности организма.

Механизмы развития

- Нарушение энергетического обеспечения нейронов, а также клеток других органов вследствие:
  - † Недостатка глюкозы.
  - † Дефицита короткоцепочечных метаболитов свободных жирных кислот — ацетоуксусной и β-гидрооксимасляной, которые эффективно окисляются в нейронах. Они могут обеспечить нейроны энергией даже в условиях гипогликемии. Однако кетонемия развивается лишь через несколько часов и при острой гипогликемии не может быть механизмом предотвращения энергодефицита в нейронах.
  - † Нарушения транспорта АТФ и расстройств использования энергии АТФ эффекторными структурами.
- Повреждение мембран и ферментов нейронов и других клеток организма.
- Дисбаланс ионов и воды в клетках: потеря ими K^+, накопление H^+, Na^+, Ca^{2+}, воды.
- Нарушения электрогенеза.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ГИПОГЛИКЕМИЙ

Принципы устранения гипогликемического синдрома и комы: этиотропный, патогенетический и симптоматический.

Этиотропный

Этиотропный принцип направлен на ликвидацию гипогликемии и лечение основного заболевания.

Ликвидация гипогликемии

Введение в организм глюкозы:

- Внутривенно (для устранения острой гипогликемии одномоментно 25–50 г в виде 50% раствора. В последующем инфузия глюкозы в меньшей концентрации продолжается до восстановления сознания у пациента).
- С пищей и напитками. Это необходимо в связи с тем, что при в/в введении глюкозы не восстанавливается депо гликогена в печени (!).

Терапия основного заболевания, вызвавшего гипогликемию (болезней печени, почек, ЖКТ, желёз внутренней секреции и др.).

Патогенетический

Патогенетический принцип терапии ориентирован на:

- Блокирование главных патогенетических звеньев гипогликемической комы или гипогликемического синдрома (расстройств энергообеспечения, по-

вреждения мембран и ферментов, нарушений электрогенеза, дисбаланса ионов, КЩР, жидкости и др.).

- Ликвидацию расстройств функций органов и тканей, вызванных гипогликемией и её последствиями.

Устранение острой гипогликемии, как правило, приводит к быстрому «выключению» её патогенетических звеньев. Однако хронические гипогликемии требуют целенаправленной индивидуализированной патогенетической терапии.

Симптоматический

Симптоматический принцип лечения направлен на устранение симптомов, усугубляющих состояние пациента (например, сильной головной боли, страха смерти, резких колебаний АД, тахикардии и др.).

Гликогенозы

Гликогенозы — типовая форма патологии углеводного обмена наследственного или врождённого генеза, характеризующаяся накоплением избытка гликогена в клетках, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

Гликогенозы развиваются вследствие мутаций генов, кодирующих синтез ферментов расщепления (реже — образования) гликогена. Это приводит к отсутствию или низкой активности ферментов гликогенолиза, реже — синтеза гликогена (например, гликогеноз типа IV). Почти все гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Упрощенная классификация гликогенозов (по *Кори*) приведена на рис. 8-5. Современное состояние вопроса (включая классификацию и проявления) см. в статье «Гликогенозы» в приложении «Справочник терминов».

Дефект фермента	Тип гликогеноза
Глюкозо-6-фосфатазы	1-й тип (болезнь *Гирке*)
Альфа-1,4-глюкозидазы	2-й тип (болезнь *Помпе*)
Амило-1,6-глюкозидазы	3-й тип (болезнь *Кори*)
D-1,4-глюкано-α-глюкозилтрансферазы	4-й тип (болезнь *Андерсен*)
Гликогенфосфорилазы миоцитов	5-й тип (болезнь *МакАрдля*)
Гликогенфосфорилазы гепатоцитов	6-й тип (болезнь *Гирса*)
Фосфоглюкомутазы	7-й тип (болезнь *Томпсона*)
Фосфофруктомутазы	8-й тип (болезнь *Таруи*)
Киназы фосфорилазы в гепатоцитах	9-й тип (болезнь *Хага*)

Рис. 8-5. Дефекты ферментов и основные типы гликогенозов.

Гексоземии

Гексоземии — состояния, характеризующиеся увеличением содержания в крови гексоз выше нормы (более 6,4 ммоль/л, или 1,15 г/л). Наибольшую клиническую значимость имеют галактоземия и фруктоземия.

Галактоземия

Наиболее часто галактоземия, или галактозный диабет наследственного или врождённого генеза, наблюдается у детей через несколько дней или недель после рождения (подробнее см. в статье «Галактоземия» в приложении «Справочник терминов»).

Фруктоземия

Фруктоземия (в том числе врождённая непереносимость фруктозы вследствие недостаточности альдолазы В) приводит к накоплению в клетках фруктозо-1-фосфата, фруктозурии, недостаточности функций печени и почек (подробнее см. в статье «Фруктоземия» в приложении «Справочник терминов»).

Гипергликемии

Гипергликемии — состояния, характеризующиеся увеличением ГПК выше нормы (более 120 мг%, или 6,05 ммоль/л натощак).

ПРИЧИНЫ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Причины гипергликемии: эндокринопатии, неврологические и психогенные расстройства, переедание, патология печени.

Эндокринопатии

Эндокринопатии — наиболее частая причина гипергликемии. Основные причины развития гипергликемии при эндокринопатиях: **избыток гипергликемизирующих факторов** (или их эффектов) и **дефицит инсулина** (или его эффектов). К гипергликемизирующим факторам относят глюкокортикоиды, йодсодержащие гормоны щитовидной железы, СТГ, катехоловые амины и глюкагон.

Избыток гипергликемизирующих факторов (или их эффектов)

- **Глюкагон** (например, в результате гиперплазии α-клеток островков *Лангерханса*) стимулирует глюконеогенез (из аминокислот в гепатоцитах) и гликогенолиз. В результате развивается гипергликемия.
- **Глюкокортикоиды** (например, при гипертрофии или опухолях коры надпочечников — кортикостеромах, болезни *Иценко—Кушинга*) активируют глюконеогенез и ингибируют активность гексокиназы.

- **Катехоламины** (например, при феохромоцитоме — гормонально-активной опухоли мозгового вещества надпочечников) приводят к гипергликемии за счёт активации гликогенолиза.
- **Тиреоидные гормоны** (например, при диффузном или узловом гормонально-активном зобе) вызывают гипергликемию за счёт:
  † усиления гликогенолиза,
  † торможения гликогенеза из глюкозы и МК,
  † стимуляции глюконеогенеза,
  † активации всасывания глюкозы в кишечнике.
- **СТГ** (например, при гормонально-активной аденоме или опухолях аденогипофиза). Гипергликемия в условиях избытка СТГ является в основном результатом активации гликогенолиза и торможения утилизации глюкозы в ряде тканей.

Недостаток инсулина и/или его эффектов (гипоинсулинизм). Наиболее часто гипергликемия наблюдается при СД. Гипергликемия при гипоинсулинизме является результатом:

- снижения утилизации глюкозы клетками,
- активации глюконеогенеза,
- усиления гликогенолиза.

Неврологические и психогенные расстройства

Нейро- и психогенные расстройства (например, состояния психического возбуждения, стресс-реакции, каузалгии) характеризуются активацией симпатико-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. Гормоны этих систем (катехоламины, глюкокортикоиды, T_4 и T_3) вызывают ряд эффектов (активация гликогенолиза, торможение гликогенеза, стимуляция глюконеогенеза), приводящих к значительной гипергликемии.

Переедание

Переедание (в том числе длительное избыточное потребление сладостей и легкоусваивающихся углеводов с пищей) — одна из причин гипергликемии. Глюкоза быстро всасывается в кишечнике. ГПК повышается и превышает возможность гепатоцитов включать её в процесс гликогенеза. Кроме того, избыток углеводсодержащей пищи в кишечнике стимулирует гликогенолиз в гепатоцитах, потенцируя гипергликемию.

Патология печени

При печёночной недостаточности может развиваться преходящая гипергликемия в связи с тем, что гепатоциты не способны трансформировать глюкозу в гликоген. Обычно это наблюдается после приёма пищи.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Возможные последствия гипергликемии: гипергликемический синдром и гипергликемическая кома (рис. 8-6).

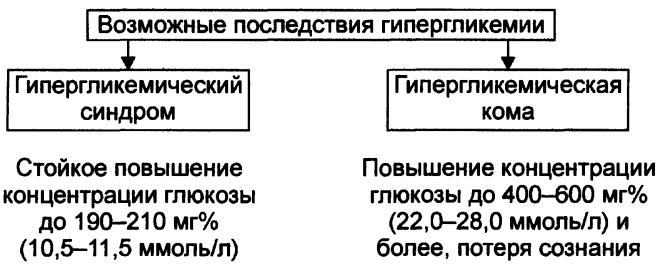


Рис. 8-6. Возможные последствия гипергликемии.

Гипергликемический синдром

Гипергликемический синдром — состояние, характеризующееся значительным и относительно длительным увеличением ГПК выше нормы (до 190–210 мг%, т.е. 10,5–11,5 ммоль/л и более), сочетающееся с расстройством жизнедеятельности организма.

Проявления

- **Глюкозурия** является результатом гипергликемии.
- **Полиурия** — повышенное мочеобразование и мочевыделение вследствие:
  - † повышения осмоляльности мочи,
  - † увеличения в связи с этим клубочковой фильтрации,
  - † снижения канальцевой реабсорбции воды.
- **Полидипсия** — повышенное потребление жидкости, вызванное усиленной жаждой, — возникает вследствие значительной потери организмом жидкости.
- **Гипогидратация организма** — уменьшение содержания жидкости в организме вследствие полиурии.
- **Артериальная гипотензия** обусловлена:
  - † гиповолемией — уменьшением объёма циркулирующей крови (ОЦК) вследствие гипогидратации организма;
  - † уменьшением сердечного выброса крови в связи с гиповолемией.

Гипергликемическая кома

Гипергликемическая (гиперосмолярная) кома рассмотрена в разделе «Сахарный диабет» главы 8.

ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Основным эффективным принципом устранения гипергликемии является этиотропный. Он направлен на ликвидацию причины гипергликемии. Достижение этого и как следствие — нормализация ГПК обычно приводят к устранению других проявлений гипергликемии.

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее тяжелых заболеваний, чреватых тяжёлыми осложнениями, инвалидизацией и смертью заболевших, характеризующееся расстройствами всех видов обмена веществ и жизнедеятельности организма в целом. Зарегистрированная заболеваемость колеблется в разных странах от 1 до 3% (в России около 2%), а у лиц с ожирением разной степени достигает 15–25%.

Ожирение и СД, с одной стороны, и артериальная гипертензия и ИБС, с другой, составляют так называемый метаболический синдром, «смертельный квартет». По данным экспертов ВОЗ, диабет увеличивает общую смертность пациентов в 2–3 (!) раза. Примерно в 3 раза чаще у них выявляются сердечно-сосудистая патология и случаи инсульта, в 10 раз — слепота, в 20 раз — гангрена конечностей. СД — одна из причин поражений почек, ведущих к смерти пациентов. Диабет уменьшает продолжительность жизни в среднем на 7% от её общего среднего показателя.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ —

- заболевание, которое характеризуется нарушением всех видов метаболизма и
- расстройством жизнедеятельности организма;
- развивается в результате гипоинсулинизма (т.е. абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности).

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Комитет экспертов ВОЗ по СД разработал классификацию, которая постоянно дополняется и уточняется. В ней выделяют первичные и вторичные формы СД.

Первичные формы сахарного диабета

Первичные формы СД характеризуются отсутствием у пациента каких-либо определённых заболеваний, вторично приводящих к развитию диабета. Выделяют две разновидности первичного СД (табл. 8-1):

- инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД);
- инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД).

Таблица 8-1. Отличия инсулинзависимого (ИЗСД) и инсулиннезависимого (ИНСД) сахарного диабета

ИЗСД	ИНСД
Причины	
• Деструкция островковой ткани поджелудочной железы разного генеза • АТ и сенсибилизированные лимфоциты, разрушающие β-клетки островков *Лангерханса* • Острый или хронический панкреатит • Удаление поджелудочной железы	• Уменьшение числа рецепторов к инсулину в инсулинзависимых тканях • Разрушение или блокада инсулиновых рецепторов АТ • Пострецепторный блок эффекта инсулина • Повышение зависимости β-клеток от стимуляторов продукции инсулина
Дефицит инсулина*	
Абсолютный (от весьма низкого уровня до отсутствия в плазме крови)	**Относительный** (от нормального до повышенного, но недостаточный для обеспечения жизнедеятельности организма)
АТ к β-клеткам	
В 60–85% случаев в начале заболевания	Менее чем в 5% случаев
Антипанкреатические клеточно-опосредованные иммунные реакции	
В 30–50% случаев (в начале заболевания)	Менее чем в 5% случаев
Конкордантность у монозиготных близнецов	
Примерно 50%	90–100%
Заболеваемость	
0,2–0,5% (оба пола одинаково)	2–4% (женщины заболевают чаще)
Возраст к началу заболевания	
Чаще до 20 лет	Чаще старше 30 лет
Масса тела к началу заболевания	
Чаще снижена или нормальна	Чаще избыточна (более чем у 80% пациентов)
Течение	
Нестабильное, склонное к кетоацидозу и кетоацидотической коме	Относительно стабильное, кетоацидоз редко, чаще на фоне стресса
Лечение	
Диета + инсулин	Либо диета, либо диета с гипогликемизирующими ЛС; реже инсулин (1/3 больных)
Микроангиопатии	
Через 5–10 лет от начала заболевания	Через 2–5 лет после начала заболевания, часто вместе с макроангиопатией
Ag HLA	
HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ	Не отличаются от обычной популяции
Наследственная предрасположенность	
Незначительная частота у родственников первой степени родства (<10%)	Высокое «семейное распространение», частота у родственников первой степени родства >20%

* Определения «абсолютный» и «относительный» применительно к термину «дефицит инсулина» необходимо понимать не в контексте «содержание инсулина» (например, в таких-то единицах), а в контексте термина «недостаточность эффектов инсулина» (с акцентом на слово «эффект») для поддержания параметров углеводного и других видов метаболизма.

Понятие «**ИЗСД**» подразумевает:

- Абсолютный дефицит инсулина.
- Необходимость постоянного применения инсулина.
- Реальную угрозу развития кетоацидоза.

Пациентам с ИЗСД назначают такую дозу инсулина, которая необходима для поддержания оптимального уровня ГПК. Отмена или дефицит инсулина вызывает у них кетоацидоз.

Понятие «**ИНСД**» подразумевает формы диабета, обусловленные недостаточностью эффектов инсулина при нормальном или даже повышенном уровне гормона в крови.

- Функция β-клеток поджелудочной железы частично или полностью сохранена.
- Большинство пациентов не нуждаются в обязательном введении инсулина.
- Расстройства жизнедеятельности организма развиваются относительно медленно.
- ИНСД составляет не менее 80% всех случаев СД.

Вторичные формы сахарного диабета

Вторичные формы СД характеризуются наличием у пациента какой-либо основной болезни или патологического состояния, повреждающих поджелудочную железу, а также действие на неё физических или химических факторов. Это приводит к возникновению СД. К таким болезням, патологическим состояниям и факторам относятся:

- Заболевания, поражающие ткань поджелудочной железы (например, панкреатит).
- Другие болезни эндокринной системы (например, семейный полиэндокринный аденоматоз).
- Воздействие на поджелудочную железу химических или физических агентов.

Сахарный диабет типов I и II

В более ранних классификациях выделяли СД типов I и II. Эти обозначения вначале применяли как синонимы ИЗСД и ИНСД соответственно. Современные специалисты считают такой подход не совсем корректным. Это объясняется тем, что, например, больные с ИНСД также могут приобрести зависимость от инсулина. При его недостатке у них развивается кетоацидоз, чреватый коматозным состоянием (например, это наблюдается у многих пациентов без ожирения, имеющих в крови АТ к β-клеткам островков *Лангерханса*).

- Термин «Тип I СД» применяли для обозначения тех его вариантов, основным патогенетическим звеном которых являлся иммунный (иммуноагрес-

сивный) механизм. Диабет типа I наблюдали у 10–15% пациентов, страдавших СД.

- Термин «Тип II СД» рекомендовали использовать для той формы СД, патогенез которой не включал в качестве причинного (!) иммунный механизм. СД типа II диагностировали более чем у 85% пациентов с СД.

Таким образом, СД развивается в результате либо
- дефицита инсулина (т.е. в результате гипоинсулинизма или абсолютной инсулиновой недостаточности), либо
- недостаточности эффектов инсулина при его нормальном или даже повышенном содержании в плазме крови.

ЭТИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

СД развивается вследствие либо дефицита инсулина (ИЗСД), либо недостаточности его эффектов (ИНСД).

Причины

- **Дефицит инсулина** может возникнуть под влиянием факторов биологической, химической, физической природы, а также при воспалительных процессах поджелудочной железы

  † Биологические факторы

  ‡ **Генетические дефекты** β-клеток островков *Лангерханса*. Имеется выраженная зависимость частоты развития гипоинсулинизма у пациентов с ИЗСД от экспрессии определённых Аг HLA. К таким Аг относятся гликопротеины, кодируемые аллелями HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ, B1. Генетические дефекты обусловливают включение иммунных аутоагрессивных механизмов повреждения поджелудочной железы (вследствие появления чужеродных для иммунной системы Аг) и низкий уровень синтеза инсулина (например, при репрессии генов, кодирующих ферменты синтеза инсулина).

  ‡ **Иммунные факторы**: Ig, цитотоксические Т-лимфоциты, а также продуцируемые ими цитокины, повреждающие β-клетки и реализующие реакции иммунной аутоагрессии. У пациентов с инсулиновой недостаточностью обнаруживают несколько типов специфических АТ:

    § к цитоплазматическим Аг — ICA (от англ. islet cell autoantibody — аутоантитела к белкам островковых клеток);

    § к белку с мол. массой 64 кД, обнаруживаемому в цитоплазматической мембране β-клеток. Эти АТ часто выявляют до появления других признаков диабета. В связи с этим их относят к числу инициаторов реакции иммунной анти-β-клеточной аутоагрессии;

    § к молекулам инсулина.

‡ **Вирусы**, тропные к β-клеткам: *Коксаки* B_4, гепатита, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, краснухи и др. Например, при внутриутробной краснухе СД развивается примерно у 20% новорождённых. Вирусы обусловливают:

§ прямое цитолитическое действие в отношении β-клеток,

§ инициирование иммунных процессов в адрес β-клеток,

§ развитие воспаления в участках расположения β-клеток островков *Лангерханса* — инсулитов.

‡ **Эндогенные токсичные вещества**, повреждающие β-клетки, наиболее «агрессивный» из них — аллоксан. Он образуется в избытке в результате нарушения пиримидинового обмена и блокирует образование инсулина. Последнее связано с малым содержанием SH-групп (необходимых для инактивации аллоксана) в β-клетках.

† Химические факторы: аллоксан, высокие дозы этанола, цитостатики и другие ЛС (например, противоопухолевый препарат стрептозоцин).

† Физические факторы: проникающая радиация, инициирующая активацию липопероксидных процессов, механическая травма поджелудочной железы, сдавление опухолью. Указанные и другие факторы физической природы приводят к гибели островковых β-клеток.

† **Воспалительные процессы**

Воспалительные процессы, возникающие в поджелудочной железе под действием факторов биологической (главным образом, микроорганизмов), химической и физической природы. Хронические панкреатиты примерно в 30% случаев являются причиной инсулиновой недостаточности.

• **Недостаточность эффектов инсулина** развивается под влиянием причин нейро- или психогенной природы, контринсулярных факторов, а также вследствие дефектов инсулиновых рецепторов и пострецепторных нарушений в клетках-мишенях (рис. 8-7).

† Нейро- и/или психогенные факторы:

‡ Активация нейронов ядер заднего гипоталамуса, приводящая к повышению тонуса симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Это обусловливает значительное и стойкое увеличение в крови контринсулярных гипергликемизирующих гормонов: адреналина, норадреналина (надпочечникового генеза), глюкокортикоидов и, следовательно, относительную недостаточность эффектов инсулина.

‡ Повторное развитие затяжных стресс-реакций. Последние включают активацию симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Это приводит к повышению содержания в крови катехоламинов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов. Все они являются функциональными антагонистами инсулина.

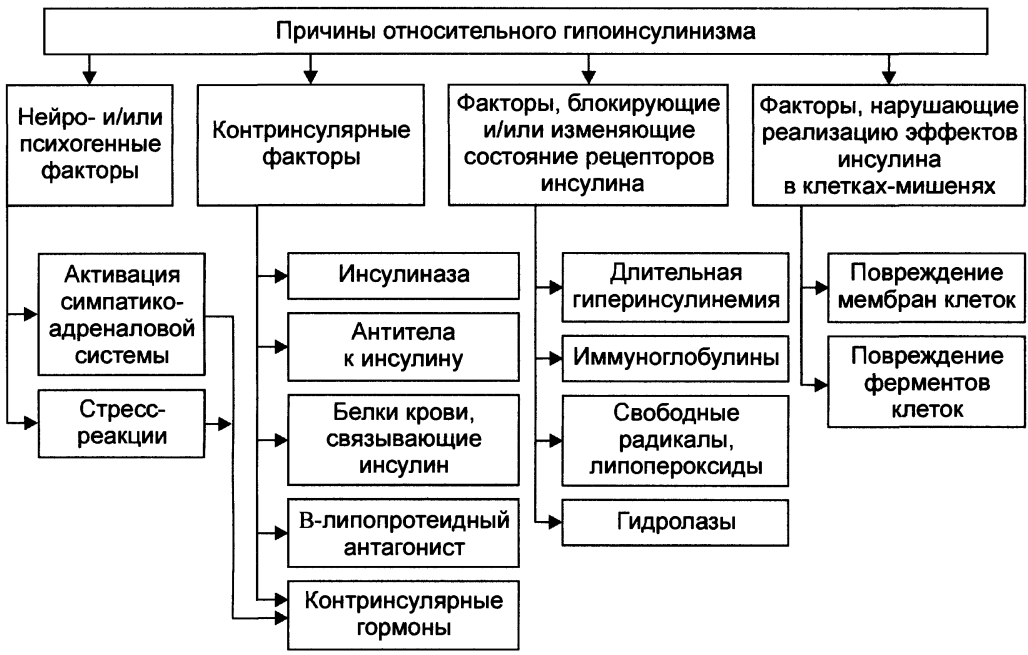


Рис. 8-7. Причины относительного гипоинсулинизма.

† Контринсулярные факторы:

‡ Чрезмерная активация инсулиназы гепатоцитов. Эта протеаза гидролизует молекулы инсулина.

‡ АТ к эндогенному инсулину.

‡ Повышение содержания в крови контринсулярных (гипергликемизирующих) гормонов: катехоламинов, глюкагона, глюкокортикоидов, СТГ, T_3 и T_4.

Гиперпродукция указанных гормонов может наблюдаться при опухолях соответствующих эндокринных желёз или при длительном стрессе.

‡ Повышенная концентрация в плазме крови белков, связывающих молекулы инсулина.

† Факторы, вызывающие блокаду, деструкцию или снижение чувствительности рецепторов инсулина:

‡ Ig, имитирующие структуру молекулы инсулина. Такие Ig взаимодействуют с рецепторами инсулина, блокируют их, закрывая тем самым доступ к рецептору молекулам инсулина.

‡ Ig, разрушающие рецепторы инсулина и/или перирецепторную зону клеток-мишеней.

‡ Длительный избыток инсулина, вызывающий гипосенситизацию клеток-мишеней к гормону.

‡ Гидролазы, высвобождающиеся из лизосом и активирующиеся внутри и вне повреждённых или разрушающихся клеток (например, при общей гипоксии, расстройствах внешнего дыхания и кровообращения).

‡ Свободные радикалы и продукты СПОЛ (например, при повторном затяжном стрессе, атеросклерозе, сердечно-сосудистой недостаточности).

† Факторы, нарушающие реализацию эффектов инсулина в клетках-мишенях:

‡ Повреждающие мембраны и/или рецепторы клеток к инсулину.

‡ Денатурирующие и/или разрушающие клеточные ферменты.

Наиболее частыми причинами повреждения мембран и ферментов клеток являются избыточная активность лизосомальных ферментов, чрезмерное образование активных форм кислорода, свободных радикалов и гидроперекисей липидов.

Эти и другие патогенные агенты подавляют транспорт глюкозы в клетки, образование цАМФ, трансмембранный перенос ионов Ca^{2+} и Mg^{2+}, необходимых для реализации внутриклеточных эффектов инсулина.

Факторы риска

Известно большое число факторов риска развития СД.

- Избыточная масса тела. Ожирение выявляется более чем у 80% пациентов с ИНСД. Это повышает инсулинорезистентность печени, жировой и других тканей — мишеней инсулина.
- Стойкая и значительная гиперлипидемия.

Оба фактора стимулируют продукцию контринсулярных гормонов и гипергликемию. Это, в свою очередь, активирует синтез инсулина β-клетками, приводя к их «истощению» и повреждению.

- Артериальная гипертензия, приводящая к нарушению микроциркуляции в поджелудочной железе.
- Наследственная или врождённая предрасположенность. Считают, что у пациентов с иммуноагрессивным диабетом предрасположенность к болезни определяют гены HLA.

У пациентов с ИНСД предрасположенность к диабету имеет полигенный характер. При наличии СД у одного из родителей соотношение их больных детей к здоровым может составлять 1:1.

- Женский пол.
- Повторные стресс-реакции. Они сопровождаются стойким повышением в крови уровней контринсулярных гормонов.
- Сочетание нескольких факторов риска увеличивает вероятность возникновения диабета в 20—30 раз.

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Ниже рассмотрены звенья патогенеза СД при дефиците инсулина (в результате чего развивается ИЗСД) и при недостаточности эффектов инсулина (в связи с чем развивается ИНСД).

Дефицит инсулина

Основные звенья патогенеза инсулиновой недостаточности приведены на рис. 8-8.

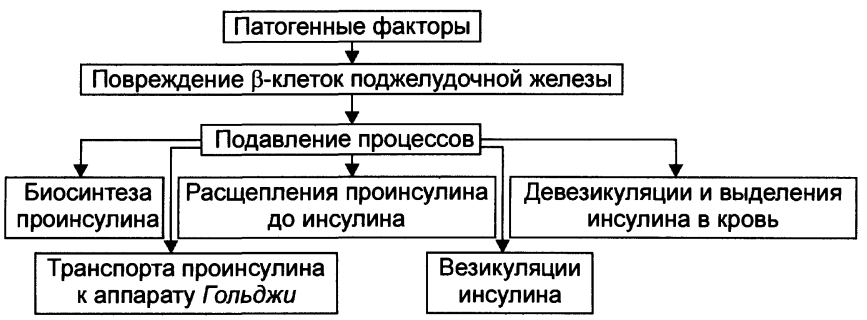


Рис. 8-8. Основные звенья патогенеза инсулиновой недостаточности.

- При дефиците инсулина происходит:
  - † повреждение и гибель β-клеток островков *Лангерханса*,
  - † уменьшение суммарной массы β-клеток,
  - † подавление синтеза и выделения в кровь инсулина из повреждённых β-клеток.
- В большинстве случаев (возможно, даже во всех) патогенез инсулиновой недостаточности имеет общее звено: **развитие иммуноагрессивного процесса**. Этот процесс обычно длится несколько лет и сопровождается постепенной деструкцией β-клеток.
  - † Симптомы диабета, как правило, появляются при разрушении примерно 75–80% β-клеток (они могут выявляться и ранее на фоне различных «провоцирующих» состояний — болезней, интоксикаций, стрессов, расстройств углеводного обмена, переедания, других эндокринопатий). Оставшиеся 20–25% клеток разрушаются обычно в течение последующих 2–3 лет.
  - † У погибших от СД пациентов масса поджелудочной железы составляет в среднем 40 г (при 80–85 г в норме). При этом масса β-клеток (у здоровых лиц около 850 мг) ничтожно мала либо не определяется.
- Главные этапы механизма развития иммуноагрессивного варианта СД приведены на рис. 8-9.

Рис. 8-9. Основные звенья иммуноагрессивного варианта патогенеза сахарного диабета.

† Внедрение в организм генетически предрасположенных к СД лиц носителя чужеродного Аг. Наиболее часто это вирусы, реже — другие микроорганизмы.

† Поглощение чужеродного Аг антигенпредставляющими клетками, процессинг Аг и представление его в сочетании с Аг HLA (презентация) хелперным Т-лимфоцитам.

† Образование иммунных АТ и активированных специфических лимфоцитов против чужеродного Аг.

† Действие АТ и активированных лимфоцитов на:

‡ чужеродный Аг: разрушение его и элиминация из организма при участии фагоцитов;

‡ антигенные структуры β-клетки, имеющие сходное строение с чужеродным Аг (допускают, что таким эндогенным Аг, похожим на чужеродный, может быть белок с M_r 64 кД);

‡ клетки, содержащие такие Аг, подвергаются атаке со стороны системы иммунобиологического надзора организма, воспринимающей собственные Аг за чужеродные. Этот феномен обозначается как «перекрестная иммунная реакция». В ходе этой реакции β-клетки разрушаются, а отдельные белки денатурируются и становятся аутоантигенными.

† Поглощение, процессинг и презентация лимфоцитам как чужеродных Аг, так и вновь образовавшихся аутоантигенов β-клеток моноцитами/макрофагами.

Процесс иммунной аутоагрессии потенцируется синтезом и транспортом на поверхность повреждённых β-клеток Аг HLA классов I и II. Указан-

ные Аг стимулируют хелперные Т-лимфоциты и как следствие — выработку специфических Ig и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов. Иммунная аутоагрессия против собственных β-клеток усиливается. Нарастает масштаб повреждения островкового аппарата.

† Миграция в регионы повреждённых и разрушенных β-клеток поджелудочной железы фагоцитов.

† Цитолитический эффект лейкоцитов на β-клетки посредством ферментов лизосом, генерации большого количества активных форм кислорода, свободных радикалов органических веществ, активации липопероксидного процесса, цитокинов (γ-ИФН, ФНОβ, ИЛ-1).

† Разрушение β-клеток сопровождается высвобождением из них «чужих» для иммунной системы белков (в норме они находятся только внутриклеточно и в кровь не попадают): теплового шока, цитоплазматических ганглиозидов, проинсулина.

† Поглощение макрофагами указанных цитоплазматических белков β-клеток, процессинг их и представление лимфоцитам. Это вызывает следующий эпизод иммунной атаки с разрушением дополнительного числа β-клеток. При уменьшении их массы до 75–80% от нормальной «внезапно» появляются клинические признаки СД.

Признаки активации системы иммунного надзора по отношению к β-клеткам со временем могут исчезать. По мере гибели β-клеток уменьшается и стимул к реакции иммунной аутоагрессии. Так, уровень АТ к Аг β-клеток значительно снижается через 1–1,5 года после их первого обнаружения.

• Патогенез абсолютной инсулиновой недостаточности, вызванной действием химических панкреотропных факторов, рассмотрен на рис. 8-10.

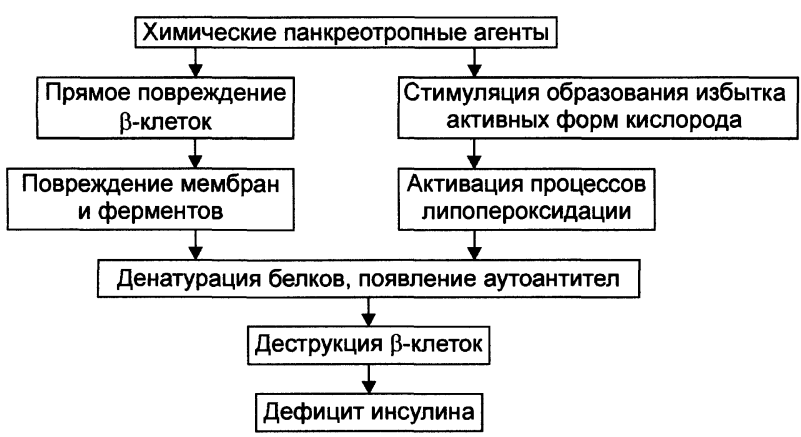


Рис. 8-10. Основные звенья патогенеза сахарного диабета при действии химических панкреотропных агентов.

• Механизм развития абсолютной инсулиновой недостаточности, вызванной влиянием физических патогенных факторов, представлен на рис. 8-11.

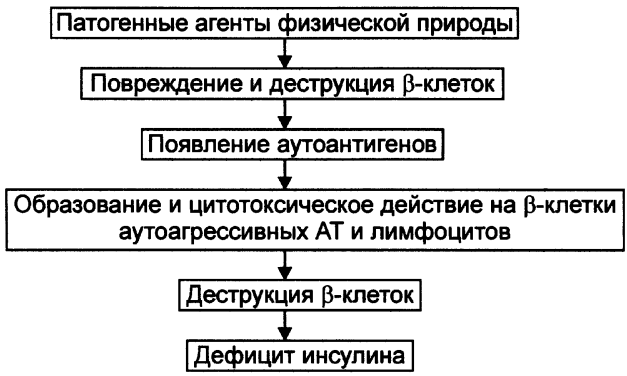


Рис. 8-11. Основные звенья патогенеза сахарного диабета при действии физических патогенных факторов.

Недостаточность эффектов инсулина

Реализация различных вариантов патогенеза СД при недостаточности эффектов инсулина происходит при нормальном или даже повышенном его синтезе и инкреции в кровь (при этом развивается ИНСД).

- **Контринсулярные факторы**
  - † Инсулиназа.
    - ‡ Механизмы активации инсулиназы:
      - § увеличение содержания в крови глюкокортикоидов и/или СТГ (что нередко наблюдается у пациентов с СД);
      - § дефицит ионов цинка и меди, в норме снижающих активность инсулиназы;
    - ‡ Поскольку инсулиназа начинает интенсивно синтезироваться гепатоцитами в пубертатном периоде, этот механизм является одним из важных звеньев патогенеза юношеского диабета.
  - † Протеолитические ферменты. Они могут поступать из обширных очагов воспаления и разрушать инсулин (например, при флегмоне, перитоните, инфицировании ожоговой поверхности).
  - † АТ к инсулину крови.
  - † Вещества, связывающие молекулы инсулина и тем самым блокирующие взаимодействие инсулина с рецепторами. К ним относятся:
    - ‡ Плазменные ингибиторы инсулина белковой природы (например, отдельные фракции α- и β-глобулинов).

      Инсулин, связанный с плазменными белками, не проявляет активности во всех тканях, исключая жировую. В последней создаются условия для отщепления белковой молекулы и контакта инсулина со специфическими рецепторами.
    - ‡ β-Липопротеины. Синтез β-ЛП в повышенном количестве отмечается у пациентов с гиперпродукцией СТГ. β-ЛП образуют с инсулином круп-

номолекулярный комплекс, в составе которого инсулин не способен взаимодействовать с его рецептором.

• **Устранение или снижение эффектов инсулина на ткани-мишени**

Устранение или снижение эффектов инсулина на ткани-мишени достигается благодаря гипергликемизирующему эффекту избытка гормонов — метаболических антагонистов инсулина. К ним относятся катехоламины, глюкагон, глюкокортикоиды, СТГ и йодсодержащие тиреоидные гормоны.

Длительная и значительная гипергликемия стимулирует повышенное образование инсулина β-клетками. Однако этого может быть недостаточно для нормализации ГПК, так как продолжительная гиперактивация островков поджелудочной железы ведёт к повреждению β-клеток.

• **Инсулинорезистентность**

Нарушение реализации эффектов инсулина на уровне клеток-мишеней известно как инсулинорезистентность. Известны рецепторные и пострецепторные механизмы этого феномена.

† **Рецепторные механизмы**

‡ «Экранирование» (закрытие) инсулиновых рецепторов Ig. Последние специфически реагируют с белками самих рецепторов и/или перирецепторной зоны. Молекулы Ig при этом делают невозможным взаимодействие инсулина и его рецептора. В этих условиях сам рецептор и мембраны клетки не повреждаются.

‡ Гипосенситизация клеток-мишеней к инсулину. Она обусловлена длительным повышением концентрации инсулина в крови и в интерстиции.

§ Гипосенситизация клеток является результатом увеличения на поверхности клеток числа низкоаффинных рецепторов к инсулину и/или уменьшения общего числа инсулиновых рецепторов.

§ Гипосенситизация наблюдается у лиц, страдающих перееданием, что вызывает гиперпродукцию инсулина.

‡ Деструкция и/или изменение конформации рецепторов инсулина обусловливаются:

§ противорецепторными АТ, синтезирующимися при изменении структуры рецептора (например, в результате присоединения к нему в виде гаптена ЛС или токсина);

§ избытком свободных радикалов и продуктов липопероксидного процесса при гипоксии, дефиците антиоксидантов — токоферолов, аскорбиновой кислоты и др.;

§ дефектами генов, кодирующих синтез полипептидов инсулиновых рецепторов.

† **Пострецепторные механизмы**

‡ Нарушения фосфорилирования протеинкиназ клеток-мишеней, что нарушает внутриклеточные процессы «утилизации» глюкозы.

‡ Дефекты в клетках-мишенях трансмембранных переносчиков глюкозы. Они мобилизуются в момент взаимодействия инсулина с его рецептором на

мембране клетки. Недостаточность трансмембранных переносчиков глюкозы выявляется у пациентов с СД в сочетании с ожирением.

ПРОЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

СД проявляется двумя группами взаимосвязанных расстройств: нарушениями обмена веществ и патологией тканей, органов, их систем. Это приводит к расстройству жизнедеятельности организма в целом. У пациентов с СД выявляются признаки нарушений всех видов метаболизма, а не только углеводного, как следует из его названия.

Нарушения обмена веществ

Нарушения обмена веществ при СД приведены на рис. 8-12.

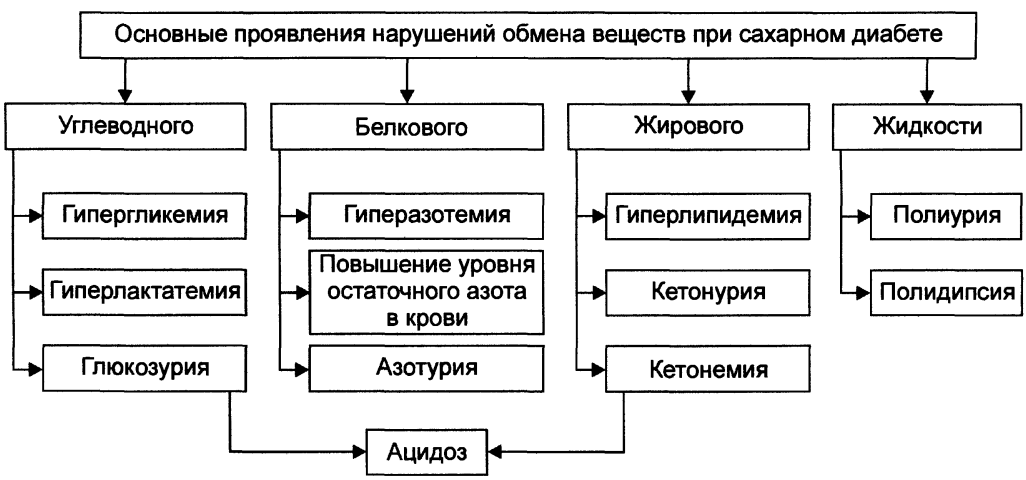


Рис. 8-12. Основные проявления нарушений обмена веществ при сахарном диабете.

Углеводный обмен

Нарушения углеводного обмена клинически проявляются гипергликемией, глюкозурией и гиперлактатацидемией.

- **Гипергликемия**

ГПК у пациентов с СД превышает норму. Если содержание глюкозы натощак постоянно выше 140 мг% (7,7 ммоль/л), то это считают признаком снижения толерантности к глюкозе; выше 200 мг% (11 ммоль/л) — возможным симптомом СД. У нелеченых пациентов ГПК может повышаться в среднем до 500 мг% (22 ммоль/л), а в прекоматозных состояниях — до 1000 мг% и более. Причины гипергликемии:

§ Недостаточность или отсутствие эффектов инсулина в клетках-мишенях: как стимулирующих (транспорт глюкозы в клетки, синтез гликогена из глюкозы, окисление глюкозы в циклах трикарбоновых кислот и пентозомоно-

фосфатном, липонеогенез из углеводов), так и тормозящих (глюконеогенез и гликогенолиз).

§ Нарушение экскреторной функции почек, в том числе выведения глюкозы (как результат диабетической нефропатии).

• **Глюкозурия**

В норме глюкоза в моче не определяется. Она появляется только после превышения её физиологического почечного порога, составляющего около 180 мг% (9,9 ммоль/л). Этот порог подвержен индивидульным вариациям, с возрастом он повышается. В связи с этим тест на глюкозурию является лишь ориентиром для допущения гипергликемии. Причины глюкозурии:

§ гипергликемия, превышающая порог для глюкозы;

§ нарушение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах.

• **Гиперлактатацидемия**

Гиперлактатацидемия — увеличение концентрации МК в крови выше нормы (более 16 мг%, или 1,3 ммоль/л). Причины:

§ торможение окислительного катаболизма лактата в цикле *Кребса*,

§ нарушение ресинтеза гликогена из лактата.

Обмен белков

Нарушения белкового обмена при СД характеризуются гиперазотемией, повышением уровня остаточного азота в крови, азотурией.

• **Гиперазотемия**

Гиперазотемия — увеличение содержания в крови азотистых соединений (продуктов метаболизма белка) выше нормы. Азот белка в норме составляет 0,86 ммоль/л, общий азот — 0,87 ммоль/л. Причины:

§ усиление катаболизма белка,

§ активация процесса дезаминирования аминокислот в печени в связи с интенсификацией глюконеогенеза.

• **Остаточный азот**

При СД в крови повышен уровень небелкового азота (остаточного азота) выше нормы (более 30 ммоль/л). Небелковый азот представлен азотом мочевины, аминокислот, мочевой кислоты, креатинина, аммиака. Причина: усиление деструкции белков, главным образом в мышцах и печени.

• **Азотурия**

При СД в моче увеличено содержание азотистых соединений (азотурия). Причина: повышение концентрации азотсодержащих продуктов в крови и экскреции их с мочой.

• **Жировой обмен**

Нарушения жирового обмена при СД проявляются гиперлипидемией, кетонемией, кетонурией.

• **Гиперлипидемия**

Для СД характерна гиперлипидемия — увеличение содержания в крови уровня общих липидов выше нормы (более 8 г/л). Причины гиперлипидемии:

§ активация липолиза в тканях,

§ торможение утилизации липидов клетками,

§ интенсификация синтеза холестерина из КТ,

§ торможение транспорта ВЖК в клетки,

§ снижение активности ЛПЛазы.

• **Кетонемия**

Кетонемия — повышение концентрации в крови КТ выше нормы (более 2,5 мг%). К КТ относят ацетон, ацетоуксусную и β-оксимасляную кислоты. Кетонемия, как правило, развивается при ИЗСД. Суммарное содержание КТ в крови может превышать 30–50 мг%. Причины:

§ активация липолиза,

§ интенсификация окисления ВЖК в клетках,

§ торможение синтеза липидов,

§ подавление окисления ацетил-КоА в гепатоцитах с образованием КТ.

• **Кетонурия**

Кетонурия — выделение КТ из организма с мочой — считается симптомом неблагоприятного течения СД. Причина кетонурии — высокая концентрация в крови КТ, которые хорошо фильтруются в почках.

• **Водный обмен**

Нарушения обмена воды при СД проявляются полиурией и полидипсией.

• **Полиурия**

Полиурия — образование и выделение мочи в количестве, превышающем норму (в обычных условиях 1000–1200 мл в сутки). При СД суточный диурез достигает 4000–10 000 мл. Причины:

§ Гиперосмия мочи, обусловленная выведением избытка глюкозы, азотистых соединений, КТ, ионов и других осмотически активных веществ. Это стимулирует фильтрацию жидкости в клубочках и тормозит её реабсорбцию в канальцах почек.

§ Нарушение экскреции и реабсорбции жидкости в почках, вызванное диабетической невропатией.

• **Полидипсия**

Полидипсия — повышенное потребление жидкости как результат патологической жажды. Причины:

§ Гипогидратация организма в результате полиурии.

§ Гиперосмия крови в связи с гипергликемией, азотемией, кетонемией, гиперлактатацидурией, повышением содержания отдельных ионов. Осмолальность сыворотки крови превышает норму. Обычно она более 300 мосмоль/кг.

§ Сухость слизистой оболочки рта и глотки, вызванная подавлением функции слюнных желёз.

Патология тканей, органов и их систем

При СД поражаются все ткани и органы, хотя и в разной степени. В наибольшей мере повреждаются сердце, сосуды, нервная система, почки, ткани глаза, система ИБН. Это проявляется кардиопатиями, ангиопатиями, нейро- и энцефалопатиями, нефропатиями, снижением остроты зрения и слепотой, комами и другими расстройствами. Их обозначают как осложнения СД.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Осложнения СД — патологические процессы и состояния, не обязательные для него, но обусловленные либо причинами диабета, либо расстройствами, развившимися при СД.

Осложнения СД подразделяют на острые и хронические (рис. 8-13).

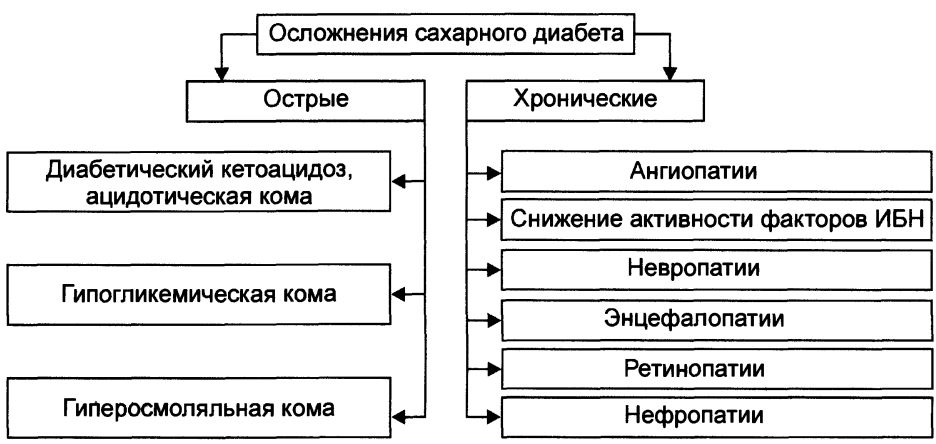


Рис. 8-13. Осложнения сахарного диабета.

- Остро протекающие («острые осложнения диабета»): диабетический кетоацидоз, чреватый развитием ацидотической комы; гиперосмолярная (некетоацидотическая) и гипогликемическая кома.
- Длительно (хронически) протекающие («поздние осложнения диабета»): ангиопатии, невропатии, энцефалопатии, нефропатии, снижение активности факторов ИБН, другие осложнения (остео- и артропатии, катаракта).

Остро протекающие осложнения

Эти осложнения обычно возникают под влиянием каких-либо провоцирующих факторов. Наиболее частые причины — неправильная инсулинотерапия

(нарушения расчёта необходимого количества вводимого инсулина), стресс-реакции, развитие других заболеваний.

Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз характерен для ИЗСД. Кетоацидоз и кетоацидотическая кома относятся к числу основных причин смерти пациентов с диабетом. Не менее 16% больных с этими осложнениями погибают в коме.

- **Причины**
  - † Недостаточное содержание в крови инсулина и/или его эффектов.
  - † Повышение концентрации и/или выраженности эффектов контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, СТГ, кортизола, тиреоидных).
- **Факторы риска**

  Наиболее часто диабетический кетоацидоз наблюдается у пациентов при невозможности введения лечебной (заместительной) дозы инсулина или его недостаточной дозе, стресс-реакциях, хирургических вмешательствах, травмах, злоупотреблении алкоголем, беременности, возникновении других заболеваний.
- **Механизм развития** включает несколько звеньев: существенная активация глюконеогенеза, протекающая на фоне стимуляции гликогенолиза, протеолиза и липолиза; нарушение транспорта глюкозы в клетки, ведущее к нарастанию гипергликемии; стимуляция кетогенеза с развитием ацидоза.
  - † **Активация глюконеогенеза** является результатом:
    - ‡ недостатка эффектов инсулина;
    - ‡ избытка эффектов глюкагона. Последнее обусловливает:
      - § снижение содержания фруктозо-2,6-дифосфата и как следствие — торможение реакций гликолиза и активацию глюконеогенеза;
      - § увеличение ГПК.
  - † **Нарушение транспорта глюкозы** в клетки в результате гипоинсулинизма.

    Результатом активации глюконеогенеза и торможения усвоения глюкозы клетками является нарастающая гипергликемия.
  - † **Стимуляция кетогенеза**. Этапы образования кетоновых тел при СД представлены на рис. 8-14.

    Стимуляция кетогенеза обусловлена:
    - ‡ Активацией липолиза (особенно в жировой ткани). В результате этого нарастает уровень ВЖК в крови и печени.
    - ‡ Активацией карнитинацилтрансферазы I гепатоцитов (нарастает при избытке глюкагона) значительно ускоряет кетогенез. Этому процессу способствует увеличение содержания в печени карнитина (особенно в условиях активации эффектов глюкагона). Карнитин стимулирует транспорт в митохондрии кле-

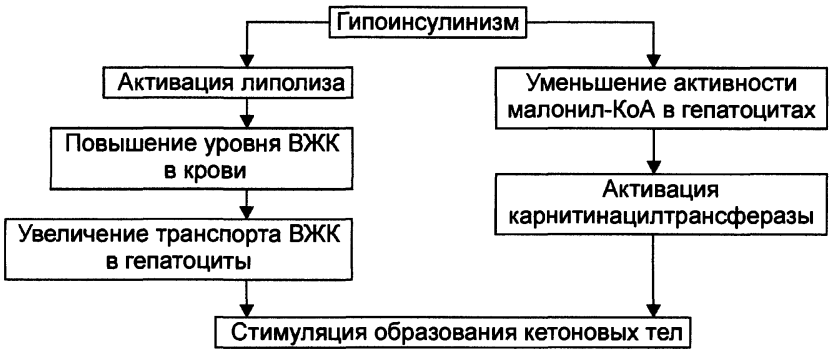


Рис. 8-14. Механизмы стимуляции кетогенеза при сахарном диабете. ВЖК — высшие жирные кислоты.

ток печени жирных кислот, где они подвергаются β-окислению с образованием КТ: ацетоацетата и β-гидроксибутирата.

‡ Последствия:

§ Нарастающий ацидоз за счёт избытка КТ. Это приводит к появлению характерного для выраженного кетоацидоза и ацидотической комы запаха ацетона в выдыхаемом пациентом воздухе.

§ Полиурия, вызванная кетонемией, гипергликемией и азотемией.

§ Выведение из организма с мочой Na^+, K^+, Cl^-, бикарбоната с развитием ионного дисбаланса крови.

§ Гипогидратация клеток.

§ Гиповолемия (в результате полиурии), сочетающаяся с гиперосмоляльностью плазмы крови.

§ Снижение почечного кровотока, что приводит к нарастанию азотемии, нарушению экскреции Ca^{2+}, Mg^{2+}, фосфатов, подавлению образования бикарбоната в почках, ингибированию ацидо- и аммониогенеза в клетках эпителия почек.

§ Нарушение кровообращения с развитием гипоксии.

§ Развитие быстро прогрессирующей кетоацидотической комы.

Гиперосмолярная кома

Гиперосмолярная некетоацидотическая (гипергликемическая) кома наиболее характерна для пожилых пациентов с ИНСД. Гиперосмолярная кома развивается существенно медленнее, чем кетоацидотическая. Однако летальность при ней выше. Патогенез и клиническая картина гиперосмолярной некетоацидотической комы изложены в приложении «Справочник терминов» (Кома гиперосмолярная некетоацидотическая).

Гипогликемическая кома

• **Причины** гипогликемической комы

† Передозировка инсулина.

† Задержка очередного приёма пищи или голодание (вынужденное либо осознанное, в последнем случае наблюдается при попытке самоубийства).

† Избыточная и/или длительная физическая нагрузка.

† Дефицит контринсулярных гормонов и/или их эффектов. Это одна из частых причин гипогликемической комы, поскольку синтез глюкагона и катехоламинов у этих пациентов обычно снижен.

† Все указанные причины (особенно если они действуют в сочетании) приводят к значительной гипогликемии.

• **Механизмы развития**

† Причинный фактор патогенеза — гипогликемия. Она обусловливает:

‡ Снижение потребления кислорода нейронами мозга. В связи с этим субстратное «голодание» нервных клеток усугубляется кислородным.

‡ Острое нарушение ресинтеза АТФ в нейронах ЦНС.

‡ Активацию симпатико-адреналовой системы. Катехоламины в данной ситуации тормозят развитие тяжёлой гипогликемии, стимулируя гликогенолиз и вызывая тахикардию, аритмии, дрожь, мышечную слабость, неприятные ощущения в области сердца, потливость, заставляющие пациента немедленно принять глюкозу.

† Недостаточность энергоснабжения нейронов головного мозга вызывает расстройства ВНД и психические изменения: нарастающую сонливость, спутанность сознания и его утрату, головную боль, нарушение речи, судороги.

† Нарушение функции сердца (развитие аритмий, сердечной недостаточности).

† Расстройства дыхания, гиповентиляция лёгких, нередко — прекращение дыхания.

† Недостаточность кровообращения проявляется нарушением центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции. У пациентов развивается острая гипотензия (коллапс).

Поздние осложнения

Признаки поздних осложнений СД наиболее часто появляются через 15—20 лет после выявления гипергликемии. Вместе с тем у некоторых пациентов они могут или возникнуть раньше, или вообще не проявиться. В основе поздних осложнений СД лежат главным образом метаболические расстройства в тканях.

Ангиопатии

Различают микроангиопатии и макроангиопатии.

• **Микроангиопатии** — патологические изменения в сосудах микроциркуляторного русла.

† Механизмы развития: неферментативное гликозилирование белков базальных мембран капилляров в условиях гипергликемии и активация превращения глюкозы в сорбитол под влиянием альдозоредуктазы (в норме в сорбитол трансформируется не более 1–2% внутриклеточной глюкозы, а при диабетической гипергликемии уровень конвертации увеличивается в 8–10 раз). Избыток сорбитола в сосудистой стенке приводит к её утолщению и уплотнению. Это нарушает:

‡ ток крови в сосудах микроциркуляторного русла с развитием ишемии ткани;

‡ транскапиллярный обмен субстратов метаболизма, продуктов обмена веществ и кислорода.

† Последствия гликозилирования белков базальных мембран и накопления сорбитола в стенках микрососудов:

‡ Нарушение структуры клеток стенок сосудов (набухание, утолщение, развитие дистрофий).

‡ Изменение строения белков межклеточного вещества сосудистых стенок и приобретение ими антигенных свойств. Образование АТ к ним ведёт к формированию иммунных комплексов, потенцирующих вместе с АТ повреждение стенок микрососудов.

‡ Ишемия тканей. В значительной мере ишемия является результатом снижения образования NO, вызывающего расширение артериол (рис. 8-15).

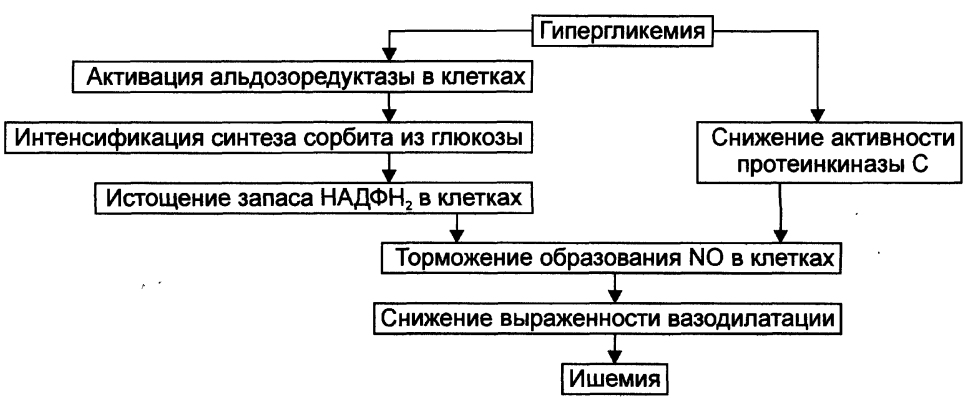


Рис. 8-15. NO-опосредованный механизм ишемии тканей при сахарном диабете.

† Указанные изменения ведут к нарушению проницаемости сосудистых стенок, образованию микроаневризм, формированию микротромбов, расширению венул и посткапилляров, новообразованию микрососудов, микрокровоизлияниям, образованию уплотнений и рубцов в околососудистой ткани.

• **Макроангиопатии** характеризуются ранним и интенсивным развитием склеротических изменений в стенках артерий среднего и крупного калибра у пациентов с СД, являющимся одним из основных факторов риска развития (ускоренного!) атеросклероза.

† Причины

‡ Гликозилирование белков базальных мембран и интерстиция стенок сосудов. Модификация белковых молекул стимулирует атерогенез.

‡ Накопление сорбитола в стенке артериальных сосудов.

‡ Повышение уровня атерогенных ЛПНП и снижение антиатерогенных ЛПВП.

‡ Активация синтеза тромбоксана A_2 тромбоцитами и другими форменными элементами крови. Это потенцирует вазоконстрикцию и адгезию тромбоцитов на стенках сосудов.

‡ Стимуляция пролиферации ГМК артериальных сосудов.

† Последствия

Указанные (а также и некоторые другие) изменения приводят к более раннему и ускоренному развитию атеросклероза, включая:

‡ кальцификацию и изъязвление атеросклеротических бляшек,

‡ тромбообразование,

‡ окклюзию артерий,

‡ нарушения кровоснабжения тканей с развитием инфарктов (в том числе миокарда), инсультов, гангрены (наиболее часто мягких тканей стопы).

Невропатии

Симптомы диабетических невропатий могут наблюдаться уже на ранних стадиях заболевания в любом отделе нервной системы. Они являются одной из наиболее частых причин инвалидизации пациентов. Наиболее выражены невропатии у пожилых пациентов с хроническим течением диабета и значительной гипергликемией.

• **Механизмы развития** (рис. 8-16). В основе развития невропатий лежат расстройства обмена веществ (рис. 8-17) и интраневрального кровоснабжения.

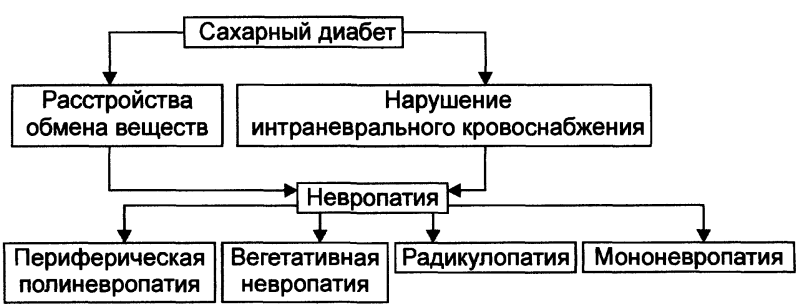


Рис. 8-16. Основные звенья патогенеза и виды диабетической невропатии.

• Основные звенья патогенеза диабетической невропатии:

† Избыточное гликозилирование белков периферических нервов.

† Образование АТ к модифицированным белкам с развитием реакций иммунной аутоагрессии по отношению к Аг нервной ткани.

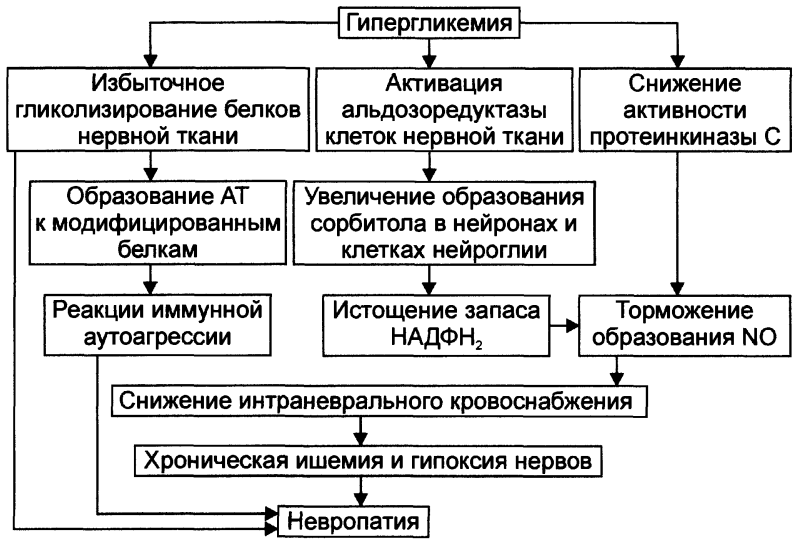


Рис. 8-17. Патогенез диабетической невропатии.

† Активация в нейронах и шванновских клетках трансформации глюкозы в сорбитол, катализируемая альдозоредуктазой.

† Снижение интраневрального кровоснабжения с развитием хронической ишемии и гипоксии нервных структур. Основным фактором ишемизирования нервной ткани считают дефицит NO. Последний в норме вызывает расслабление ГМК артериол и вазодилатацию. В свою очередь, причинами дефицита NO в нейронах являются:

‡ Снижение активности протеинкиназы С, обусловленное гипергликемией.

‡ Дефицит $НАДФН_2$.

† Конкурентное торможение транспорта миоинозитола в нервные клетки избытком ГПК. Это обусловливает развитие трёх эффектов:

‡ Нарушение синтеза миелина и демиелинизацию нервных волокон.

‡ Снижение активности Na^+,K^+-АТФазы нейронов, что потенцирует снижение Na-зависимого транспорта миоинозитола в нервную ткань.

‡ Замедление скорости проведения нервных импульсов.

• Виды и проявления диабетических невропатий

† Периферические полиневропатии. Характеризуются преимущественным поражением нескольких периферических нервных стволов и проявляются парестезией стоп, реже — рук; болезненностью стоп и голеней; потерей болевой и вибрационной чувствительности, чаще в дистальных отделах нижних конечностей; снижением выраженности рефлексов, особенно растяжения; невропатическими язвами, эрозиями, некрозом тканей стоп (синдром диабетической стопы).

† Вегетативная невропатия. Поражает преимущественно структуры вегетативной нервной системы, нередко сочетается с периферической невропатией и проявляется:

‡ Расстройствами функции ЖКТ (затруднениями глотания пищи, опорожнения желудка и кишечника, запорами, диареей), обусловленными нарушением его регуляции, в основном холинергической.

‡ Дистрофией мочевого пузыря (задержка мочи) в связи с поражением нейронов тазового сплетения.

‡ Нарушением нейрогенной регуляции тонуса стенок сосудов. Это проявляется позиционными (постуральными) гипотензиями или обмороком (острым снижением АД при вставании из положения лёжа или сидя).

‡ Расстройством нервной регуляции сердечной деятельности, нередко приводящим к внезапной смерти.

‡ Нарушением регуляции половой функции (особенно у мужчин, что проявляется импотенцией, снижением либидо и другими расстройствами).

† Радикулопатии. Обусловлены изменениями в корешках спинного мозга и характеризуются болями по ходу одного или нескольких спинальных нервов (обычно в области грудной клетки и живота) и повышенной чувствительностью в этих же областях.

† Мононевропатии. Поражают отдельные черепные и/или проксимальные двигательные нейроны, проявляются преходящими вялыми параличами кисти или стопы и обратимыми парезами III, IV или VI пар черепных нервов.

Энцефалопатии

• Причины

† Дистрофические и дегенеративные изменения в нейронах головного мозга. Вызваны повторными гипогликемическими состояниями, нарушением энергетического обеспечения нейронов и ишемией участков мозга, развивающейся в результате микро- и ангиопатий.

† Инсульты (ишемические и/или геморрагические). Обусловлены ангиопатиями.

• Проявления

† Нарушение психической деятельности в виде расстройств памяти, раздражительности, плаксивости, апатии, расстройств сна, повышенной утомляемости.

† Признаки органического поражения мозга в результате кровоизлияний или ишемии отдельных его участков: расстройства чувствительности, нейрогенные нарушения движений, нейродистрофии.

Ретинопатии

Поражение сетчатки глаза при диабете является основной причиной снижения остроты зрения и слепоты. Ретинопатии выявляются примерно у 3% больных в дебюте заболевания, у 40–45% спустя 10 лет, у 97% после 15 лет болезни.

• Причины

† Микроангиопатии в тканях глаза.

† Гипоксия тканей глаза, особенно сетчатки.

- Виды и проявления
  - † Непролиферативная (фоновая, простая) составляет более 90% всех диабетических ретинопатий. Она проявляется:
    - ‡ повышением проницаемости стенок микрососудов с развитием экссудатов;
    - ‡ формированием микроаневризм артериол и венул;
    - ‡ микрокровоизлияниями в сетчатую оболочку глаза и/или стекловидное тело (это может вызвать слепоту);
    - ‡ развитием микротромбов с окклюзией сосудов.
  - † Пролиферативная ретинопатия наблюдается у 10% пациентов. Она характеризуется:
    - ‡ новообразованием микрососудов (стимулируемое гипоксией), прорастающих в стекловидное тело;
    - ‡ формированием рубцов в месте кровоизлияний;
    - ‡ отслойкой сетчатки в регионах крупных кровоизлияний.

Нефропатии

Нарушение функции почек — одна из частых причин инвалидизации и смерти при СД. Последняя является исходом почечной недостаточности. Диабетическая нефропатия занимает второе место среди причин смерти больных диабетом. Нефропатии выявляются примерно у 40% пациентов с ИЗСД и у 20% с ИНСД. Диабетическая нефропатия характеризуется:

- Признаками микро- и макроангиопатий.
- Утолщением и уплотнением стенок афферентных и эфферентных артериол клубочков.
- Утолщением базальных мембран клубочков и канальцев с нарушениями фильтрации, реабсорбции, секреции и экскреции.
- Развитием интерстициального нефрита и гломерулосклероза.
- Повышением АД в результате активации «почечно-ишемического» и «ренопривного» механизмов развития артериальной гипертензии (подробнее см. раздел «Нарушения системного артериального давления» в главе 22).
- Развитием синдрома *Киммельштиля—Уилсона*, который проявляется склерозом почечной ткани (диабетическим гломерулосклерозом), выраженной протеинурией, нефрогенными отёками, артериальной гипертензией и уремией.

Иммунологические поражения

Для СД характерно снижение эффективности системы ИБН. Об этом свидетельствуют данные о более частом развитии и тяжёлом течении у пациентов с СД:

- † Инфекционных поражений кожи (с развитием фурункулёза, карбункулёза), мочевых путей, лёгких.
- † Инфекций, характерных именно для диабета:
  - ‡ Наружного отита, вызываемого *Pseudomonas aeruginosa.*

‡ Риноцеребрального мукороза. Заболевание вызывают грибы типа *Mucor*, оно может завершиться некрозом слизистой оболочки носовых ходов и подлежащих тканей, тромбозом внутренней яремной вены и мозговых синусов.

‡ Холецистита. Причиной его являются клостридии и другие микроорганизмы.

• Причинами снижения активности иммунной системы и факторов неспецифической защиты организма являются:

† Гипоксия, обусловленная нарушением кровообращения, дыхания, изменением состояния Hb (в связи с его гликозилированием) и ферментов митохондрий.

† Метаболические расстройства, характерные для диабета.

Прочие осложнения

У пациентов с СД наблюдаются и многие другие осложнения (кардиопатии, катаракта, триглицеридемия, нарушения ионного обмена, остео- и артропатии). Это обусловлено тем, что патологические изменения при СД развиваются во всех тканях и органах.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

• Этиотропный принцип направлен на устранение причины СД и условий, способствующих развитию заболевания. Данный подход наиболее рационален на начальном этапе болезни.

• Патогенетический принцип имеет целью разрыв патогенетических звеньев СД. В рамках этого принципа решаются следующие задачи:

† Контроль и коррекция уровня ГПК. Нормализация содержания глюкозы в течение длительного времени, как правило, снижает выраженность или устраняет основные метаболические, функциональные и ряд структурных отклонений в организме.

† Коррекция водного и ионного обмена, сдвигов кислотно-основного состояния.

† Предотвращение острых осложнений диабета (кетоацидоза, коматозных состояний).

† Предотвращение или уменьшение степени хронических осложнений (ангио-, нейро-, энцефало-, нефропатий и др.).

• Симптоматический принцип направлен на устранение и предотвращение состояний и симптомов, усугубляющих течение СД и самочувствие пациента: фурункулёза, гипер- или гипотензивных реакций, снижения остроты зрения, тяжёлой головной боли, изменений кожи и слизистых оболочек, невропатических болей, расстройств пищеварения.

ГЛАВА 9

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Построенные из аминокислотных остатков молекулы пептидов и полипептидов, а также макромолекулы белка и их комплексы выполняют в организме такие важные функции, как информационная (например, в качестве гормонов), рецепторная (необходимый компонент рецепторных структур), каталитическая (ферменты), структурная и др. Отсюда следует, что нарушения обмена аминокислот и белка приводят к существенным расстройствам функций органов, их систем и организма в целом.

При анализе нарушений аминокислотного и белкового обмена необходимо иметь в виду следующие важные положения.

Белок в организме не депонируется. При его дефиците мобилизуются белки мышц, кожи, костей, а при более тяжёлых состояниях — паренхиматозных органов (мозга — в последнюю очередь).

Обмен белка отличается высокой интенсивностью. Время полужизни многих белковых молекул колеблется от нескольких часов до нескольких суток. За 24 ч обновляется около 1 г/кг белка организма. Цикл полной замены молекул белка в организме взрослого человека составляет 130–160 сут.

Баланс азота

Интегральный показатель общего уровня белкового обмена — азотистый баланс: суточная разница между поступающим в организм азотом, и количеством азота, выделяемого из организма (в том числе с мочой и калом в составе мочевины, мочевой кислоты, креатина, солей аммония, аминокислот и т.д.).

Виды азотистого баланса

- Нулевой (количество поступающего и выводящегося азота совпадает).
- Положительный (количество азота, поступающего в организм, выше, чем выводящегося). Наблюдается как в норме (например, при регенерации тканей или беременности), так и при патологии (например, при гиперпродукции соматотропного гормона или полицитемии).
- Отрицательный (количество азота, поступающего в организм, меньше, чем выводящегося). Наблюдается, например, при голодании, стресс-реакциях, тяжёлом течении СД, гиперкортицизме.

Типовые нарушения белкового обмена

Типовые нарушения белкового обмена представлены на рис. 9-1.

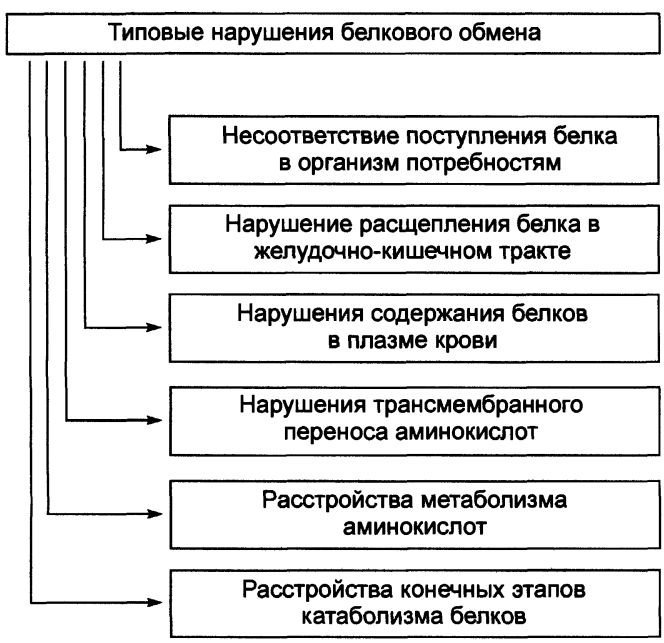


Рис. 9-1. Типовые нарушения белкового обмена.

НЕСООТВЕТСТВИЕ КОЛИЧЕСТВА И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА БЕЛКА, ПОСТУПАЮЩЕГО В ОРГАНИЗМ, ПОТРЕБНОСТЯМ В БЕЛКЕ

Оптимальное общее количество белка, которое должно поступить в организм, колеблется в диапазоне 1,5–2,5 г на 1 кг массы тела в сутки. Белок, поступающий в организм, должен восполнять как общий его расход, так и потребность в незаменимых аминокислотах, которые не синтезируются в организме и поступают только с пищей. Следовательно, в организм должно вводиться такое

количество белоксодержащих продуктов, которое обеспечивает необходимое количество каждой из незаменимых аминокислот.

Виды несоответствия количества и состава белка потребностям организма перечислены на рис. 9-2.

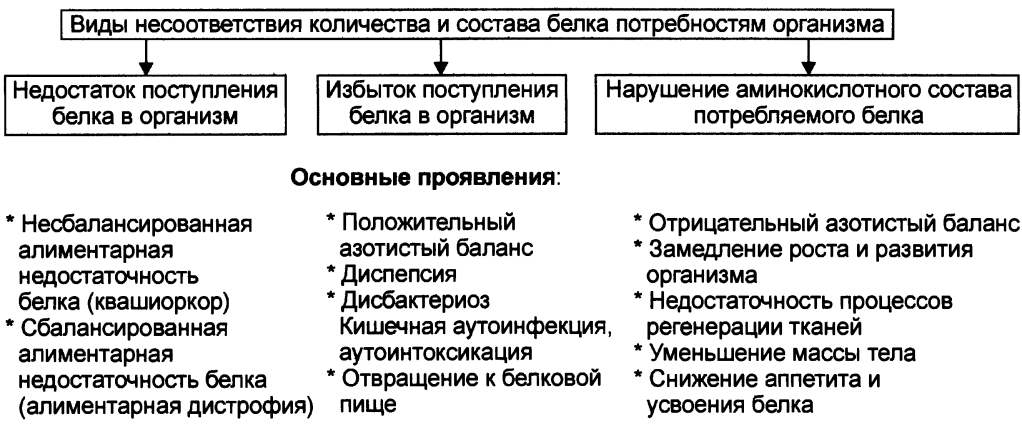


Рис. 9-2. Виды несоответствия количества и состава белка потребностям организма.

Недостаточное поступление белка

Основная причина недостаточного поступления белка в организм (алиментарная недостаточность белка, белково-калорическая недостаточность) — голодание.

Голодание

Виды голодания. Различают несколько видов голодания

- Абсолютное (прекращение поступления в организм пищи и воды).
- Полное (прекращение поступления в организм пищи, но не воды).
- Неполное (недостаточное количество принимаемой пищи, в том числе белка).
- Частичное (недостаток в пище отдельных её компонентов — белков, липидов, углеводов, химических элементов, витаминов).

Тяжёлые расстройства жизнедеятельности организма в связи с недостатком белка развиваются при абсолютном и полном голодании.

Проявления белкового голодания

Примерами белкового голодания могут быть квашиоркор и алиментарная дистрофия.

- **Квашиоркор** — несбалансированная алиментарная недостаточность белка. Для этого заболевания характерны множественные расстройства.

† Сниженная масса тела (в связи с дефицитом белка и других компонентов пищи).

† Значительная гипопротеинемия (преимущественно за счёт гипоальбуминемии).

† Гиполипопротеинемия (в результате дефицита белка и липидов в пище, нарушений их образования в организме).

† Отрицательный азотистый баланс (на 20—30% ниже нормального).

† Тотальные отёки, асцит (в результате гипоонкии крови).

† Иммунодефициты (часто комбинированные — Т- и В-зависимые).

† Гиперальдостеронизм (в значительной мере в результате гиповолемии).

† Гипернатриемия, гипокалиемия (в связи с гиперальдостеронизмом), гипофосфатемия, гипомагниемия.

† Апатия, гиподинамия.

† Задержка физического и умственного развития.

Прогноз при квашиоркоре неблагоприятный (в связи со значительной атрофией тонкой кишки и ахилией), а смертность высокая (в основном от инфекций в связи с выраженным иммунодефицитом).

• **Алиментарная дистрофия**

Алиментарная дистрофия, или алиментарный маразм, — сбалансированная белково-калорическая недостаточность. Полное или частичное белковое голодание приводит к мобилизации белка костей, мышц, кожи, в значительно меньшей мере — из внутренних органов. Проявления:

† Снижение массы тела.

† Содержание белка крови на нижней границе нормы, нередко — гипопротеинемия и гиполипопротеинемия.

† Отрицательный азотистый баланс (на 15—25% ниже нормы).

† Гипогликемия (в связи с дефицитом в пище углеводов).

† Кетонемия, кетоацидоз (в результате интенсивного катаболизма липидов).

† Гиперкортицизм (в основном за счёт глюкокортикоидов).

† Повышенные уровни глюкагона и соматостатина.

† Гиперкалиемия (при тяжёлом течении).

† Иммунодефицит (в основном Т-клеточный).

† Задержка физического и умственного развития.

Для алиментарного маразма не характерны выраженные гипопротеинемия, отёки, расстройства электролитного обмена. Прогноз при своевременном и правильном лечении, как правило, благоприятный.

Избыточное поступление белка

Причины

• Переедание.

- Несбалансированная диета (длительный приём пищи с высоким содержанием белка).
- Активация протеосинтеза (например, при СД или гиперпродукции СТГ).

Проявления

- Положительный азотистый баланс.
- Повышенное (нередко — до верхней границы нормы) содержание белка в крови.
- Диспепсические расстройства (поносы, запоры).
- Дисбактериоз с развитием кишечной аутоинфекции и аутоинтоксикации.
- Отвращение к пище, особенно богатой белком.

Нарушения аминокислотного состава потребляемого белка

Белки пищи содержат 22 аминокислоты, из них 8 незаменимых. К ним относятся валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофон, фенилаланин. Незаменимые аминокислоты не могут быть синтезированы в необходимом объёме в организме человека. Для этого требуется поступление с пищей α-кетокислот.

Дефицит незаменимых аминокислот

- **Общие проявления**. Недостаток отдельных незаменимых аминокислот приводит к появлению сходных (хотя и не идентичных) общих проявлений.
  - † Отрицательный азотистый баланс вследствие усиления катаболизма эндогенных белков для компенсации недостатка дефицитной аминокислоты.
  - † Замедление роста и нарушения развития у детей.
  - † Снижение регенераторной активности тканей и органов.
  - † Уменьшение массы тела.
  - † Снижение аппетита и усвоения белка пищи.
- **Специфические проявления** характерны для дефицита конкретной незаменимой аминокислоты.

Фенилаланин

- † Гипотиреоз.
- † Гипокатехоламинемия как результат низкой продукции адреналина и норадреналина хромаффинной тканью надпочечников.

Триптофан

- † Пеллагра.
- † Анемия.

† Помутнение роговицы, катаракта.

† Гипопротеинемия.

Метионин

† Ускорение атерогенеза.

† Ожирение.

† Гипокортицизм.

† Гипокатехоламинемия.

Избыток отдельных аминокислот

- **Общие проявления**. Избыточное поступление и/или образование аминокислот в организме приводит к нарушению вкуса, снижению аппетита, уменьшению массы тела, расстройствам обмена других аминокислот (например, избыток лейцина подавляет обмен валина), нарушениям функций органов и тканей (например, избыток метионина и тирозина может привести к гиперкатехоламинемии и/или гиперкортицизму).
- **Специфические проявления** характерны для избытка конкретной аминокислоты.

Избыток фенилаланина

† Задержка психомоторного развития ребёнка.

† Слабоумие.

† Частое развитие экземы.

Избыток метионина

† Анемия (гемолитическая).

† Сердечная недостаточность (в результате кардиомиодистрофии).

† Печёночная недостаточность (в связи с дистрофией гепатоцитов).

РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ И КИШЕЧНИКЕ

К расстройствам пищеварения, приводящим к нарушению обмена белка, относят нарушения расщепления белка в желудке и переваривания его в тонкой кишке.

Нарушения расщепления белка в желудке

- **Причины**

† Гипоацидные состояния (например, при атрофии слизистой оболочки).

† Снижение содержания и/или активности пепсина.

† Резекция части желудка.

- **Последствия и проявления**
  - † Нарушения набухания белка.
  - † Торможение переваривания коллагенового компонента продуктов.
  - † Недостаточное расщепление белков мышечных волокон.
  - † Замедление эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку.

Нарушения переваривания белка в тонкой кишке

- **Причины**: факторы (в том числе наследственные), вызывающие расстройства пищеварения в кишечнике, включая синдромы мальабсорбции (синдромы нарушенного всасывания).
- **Проявления**
  - † Креаторея.
  - † Целиакия глютеновая — синдром, характеризующийся нарушением полостного и мембранного переваривания белков, а также торможением всасывания аминокислот.
  - † Недостаточность энтерокиназы (причина — мутация гена) приводит к существенному снижению протеолитической активности кишечного сока. Это проявляется гипотрофией органов и тканей, снижением массы тела, вторичными иммунодефицитами, гипопротеинемией, отёками, дисбактериозом, осмотической диареей.
  - † Расстройства пищеварения в тонкой кишке имеются и при других заболеваниях: язвенном колите, хронических энтеритах, дивертикулах кишечника, панкреатитах.

НАРУШЕНИЯ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСА АМИНОКИСЛОТ

Различные нарушения трансмембранного переноса аминокислот встречаются в общей популяции в 0,3–0,6%. Их причины: мембранопатии различного генеза (первичные — моногенные дефекты и вторичные). Мембранопатии приводят к нарушениям транспорта аминокислот на нескольких этапах:

- из кишечника в кровь,
- из крови в гепатоциты,
- из первичной мочи в кровь,
- из крови в клетки органов и тканей.

Примеры: синдром *Фанкони*, цистинурия, цистиноз нефропатический, отравления солями тяжёлых металлов (например, меди, кадмия, свинца, ртути), эндотоксинемии (например, интоксикация избытком соединений меди).

РАССТРОЙСТВА МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

Нарушения обмена аминокислот, как правило, существенно изменяют метаболизм белков и приводят к расстройствам обмена нуклеиновых кислот, липидов, витаминов, углеводов, электролитов и воды. Различают первичные (наследственные, врождённые) и вторичные (приобретённые, симптоматические) расстройства метаболизма аминокислот.

Примеры первичных расстройств: фенилкетонурия, тирозинопатии (альбинизм, тирозинемии, тирозинозы), алкаптонурия, ацидемия изовалериановая, лейциноз, гомоцистинурия и др.).

НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Уровень протеинемии является результатом соотношения процессов протеосинтеза и протеолиза в различных тканях и органах. В норме содержание белков в плазме крови составляет 7% её массы (альбумины около 56%, а четыре фракции глобулинов [α_1, α_2, β_1 и γ] примерно 44%). В состав каждой фракции входят белки, выполняющие различные функции (транспортную, ферментативную, иммунную и др.).

Типовые формы нарушения содержания белков в плазме крови — диспротеинемии — перечислены на рис. 9-3.

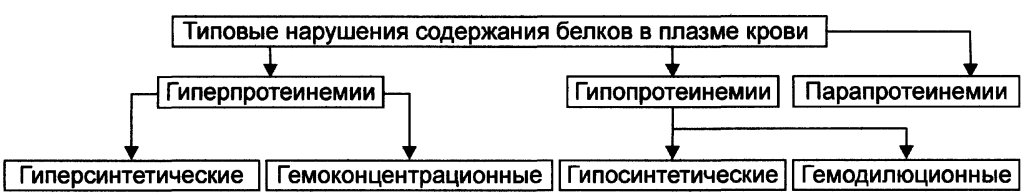


Рис. 9-3. Типовые нарушения содержания белков в плазме крови.

Гиперпротеинемии

Различают следующие виды увеличения общего содержания белков в плазме крови:

- Гиперсинтетический (истинный, протеосинтетический). Гиперпротеинемия является результатом гиперпродукции белка (например, Ig), парапротеинов (например, при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмоцитомах, миеломной болезни).
- Гемоконцентрационный (ложный). Гиперпротеинемия этого вида развивается в результате гемоконцентрации без усиления протеосинтеза (например, при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Гипопротеинемии

Известны следующие виды уменьшения общей концентрации белков в плазме крови:

- Гипосинтетический (истинный). Гипопротеинемия может быть:
  - † Первичной (наследственной или врождённой; например, гипопротеинемия при болезни *Брутона*).
  - † Вторичной (приобретённой, симптоматической; например, при печёночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, гипоаминоацидемии различного генеза, ожоговой болезни).
- Гемодилюционный (ложный). Гипопротеинемия обусловлена гиперволемией (например, при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

Парапротеинемии

Парапротеинемии наблюдаются при:

- миеломной болезни: опухолевые плазмоциты продуцируют аномальные лёгкие или тяжёлые цепи молекулы Ig;
- лимфомах (лимфоцитарных или плазмоцитарных): синтезируются аномальные IgM, обладающие повышенной агрегируемостью.

РАССТРОЙСТВА ФИНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ КАТАБОЛИЗМА БЕЛКА

Расстройства конечных стадий катаболизма белка характеризуются нарушением образования и дальнейших изменений мочевины, мочевой кислоты, аммиака, креатинина, индикана, а также их выведения из организма.

Остаточный азот

Интегративный параметр белкового обмена в организме — содержание небелкового (остаточного) азота в крови. Его нормальная концентрация колеблется от 14,3 до 28,5 ммоль/л (табл. 9-1).

Аммиак

Из всех компонентов остаточного азота наиболее выраженными патогенными (цитотоксическими) свойствами обладает аммиак. Он беспрепятственно проникает через мембраны клеток, оказывая альтерирующее действие на ферменты, компоненты цитозоля и мембран. В норме аммиак инактивируется внутриклеточно, вовлекаясь в реакции аминирования кетокислот. При аминировании, например, α-кетоглутаровой кислоты образуются глутаминовая кислота и её производное — глутамин (нетоксичное вещество).

Таблица 9-1. Содержание небелкового (остаточного) азота в крови (в ммоль/л)

Показатели	Диапазон нормы
Остаточный азот	14,3–28,5
мочевины	2,9–8,9
аминокислот	3,6
мочевой кислоты	0,71
креатинина	0,36
креатина	0,14
аммиака	0,07

Мочевина

Другой важный компонент остаточного азота — мочевина — сама по себе не обладает токсическим свойством. Мочевина образуется в печени (в орнитиновом цикле, или цикле мочевины) и в существенно меньшей мере — в других органах и тканях. Выводится мочевина из организма почками и потовыми железами. В условиях патологии (например, при почечной недостаточности) большое количество мочевины удаляется из организма через кишечник. Там она подвергается катаболизму кишечной флорой с образованием высокотоксичного аммиака. Именно он и является одним из значимых (но не единственных) звеньев патогенеза почечной недостаточности и уремии. Расстройства, возникающие при недостаточности ферментов орнитинового цикла, изложены в статье «Недостаточность ферментов цикла мочевины» (приложение «Справочник терминов»).

Креатин и креатинин

Уровни креатина и креатинина в крови и моче, как правило, существенно меняются при почечной недостаточности, гипотрофии мышц, миозитах и миастении, длительном голодании, СД.

Диспротеинозы

Диспротеинозы — патологические состояния, характеризующиеся изменением физико-химических свойств белков и расстройством их ферментативной, структурной, рецепторной и информационной функций. По преимущественной локализации патологического процесса различают клеточные и внеклеточные диспротеинозы.

- Клеточные диспротеинозы рассмотрены в разделе «Дистрофии» главы 3.
- К внеклеточным диспротеинозам относят амилоидоз, гиалиноз, а также мукоидное и фибриноидное набухание.

Амилоидоз — состояние, характеризующееся накоплением избытка аномальных комплексов белков и полисахаридов (гликопротеинов) в межклеточном пространстве, вокруг сосудов и в их стенках. Это приводит к существенным нарушениям функций органов и тканей, а нередко — к гибели организма. Основные проявления амилоидоза:

† Альбуминурия (результат нарушения реабсорбции альбуминов в почках).

† Гипопротеинемия (следствие печёночной недостаточности и альбуминурии).

† Артериальная гипотензия (развивается в результате гиповолемии и надпочечниковой недостаточности).

† Азотемия, уремия (следствие почечной недостаточности).

Гиалиноз — состояние, сопровождающееся накоплением в соединительной ткани органов и тканей неамилоидного белка. Наиболее частые причины: хронические воспалительные процессы, состояния иммунной аутоагрессии и пропитывание соединительной ткани белками плазмы (например, при хронической артериальной гипертензии, СД, артериосклерозе).

Нарушения обмена нуклеиновых кислот

Нарушения обмена нуклеиновых кислот характеризуются расстройствами синтеза и деструкции пиримидиновых и пуриновых оснований.

Пиримидины

Урацил, тимин, цитозин, метил- и оксиметилцитозин играют ключевую роль в обмене и функционировании ДНК, РНК, нуклеотидтрифосфатов и нуклеотидпирофосфатов. Два последних класса соединений являются поставщиками энергии в ряде метаболических реакций (например, при синтезе липидов и трансмембранном переносе веществ).

Пуриновые основания

Аденин, гуанин, метиладенин, метилгуанин являются одним из основных компонентов нуклеиновых кислот, составной частью макроэргических соединений — аденинди- и трифосфата, гуанинди- и трифосфата и поставщиком мочевой кислоты — финального метаболита обмена пуринов.

Мочевая кислота образуется главным образом в гепатоцитах и энтероцитах с участием ксантиноксидазы, а разрушается в кишечнике при участии бактерий с образованием глиоксалевой кислоты и аммиака.

Расстройства метаболизма пиримидиновых оснований

К расстройствам, сопровождающимся нарушением метаболизма пиримидиновых оснований, относятся оротацидурия, гемолитическая анемия и аминоизобутиратурия вследствие недостаточности 3-гидроксиизобутират дегидрогеназы.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

К основным проявлениям, вызванным нарушениями обмена пуриновых оснований, относят подагру, гиперурикемию, синдром *Леша—Найена* и гипоурикемию.

Гиперурикемия

Гиперурикемия — состояние, проявляющееся повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови и как следствие — в моче (см. статью «Гиперурикемия» в приложении «Справочник терминов»).

Подагра

ПОДАГРА —

- типовая форма патологии пуринового обмена,
- характеризующаяся хроническим повышением содержания в крови мочевой кислоты,
- отложением избытка её солей в органах, тканях, суставах,
- уратной нефропатией, нефро- и уролитиазом.

Этиология

Основные причины и условия, способствующие возникновению и развитию подагры, представлены на рис. 9-4.

Факторы риска

- Повышенное образование в организме мочевой кислоты (например, при недостаточности гипоксантин гуанин фосфорибозилтрансферазы, избытке пуринов в пище при употреблении большого количества мяса, молока, икры, рыбы, кофе, какао, шоколада и др.).
- Увеличение катаболизма пуриновых нуклеотидов с образованием избытка уратов (например, при применении цитостатиков у пациентов с новообразованиями; массированном апоптозе у пациентов с болезнями иммунной аутоагрессии; распаде АТФ в результате интенсивной мышечной нагрузки).
- Торможение выведения мочевой кислоты с мочой (например, при почечной недостаточности, выраженном ацидозе).
- Повышенный синтез мочевой кислоты при одновременном снижении выведения её из организма (например, при злоупотреблении алкоголем, развитии шоковых состояний, гликогенозе с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы).

Патогенез подагры

Наиболее важные звенья патогенеза подагры представлены на рис. 9-5.

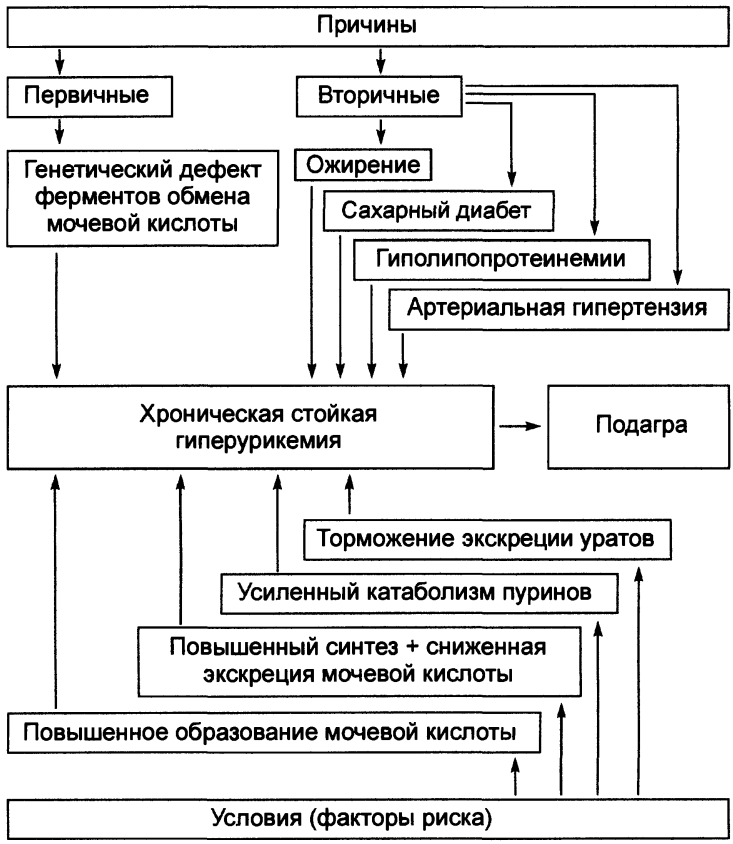


Рис. 9-4. Основные этиологические факторы подагры.

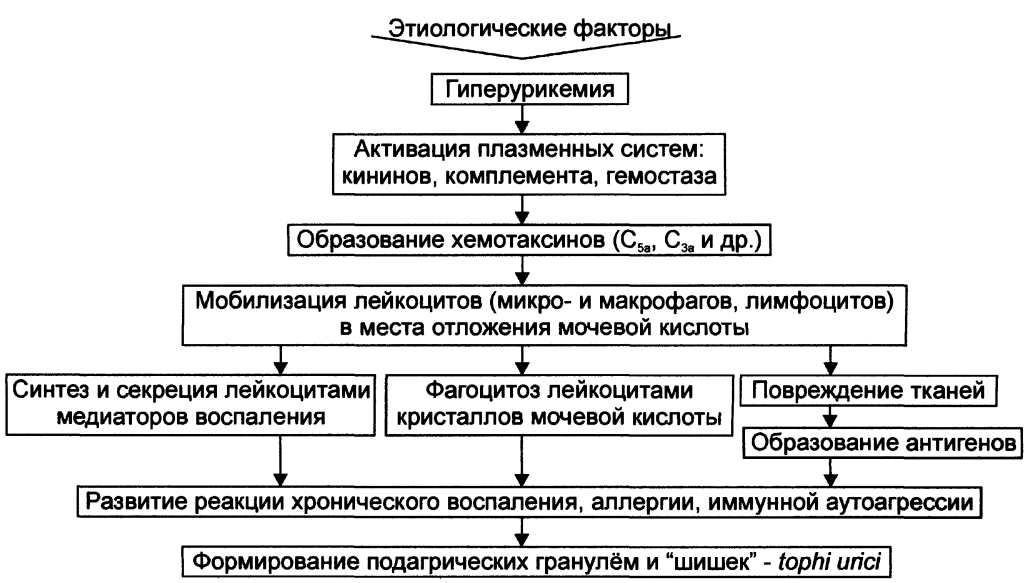


Рис. 9-5. Основные звенья патогенеза подагры.

- Избыток уратов в плазме крови и межклеточной жидкости активирует системы комплемента (с образованием факторов хемотаксиса, например, C5a и C3a), кининов, гемостаза.
- Хемотаксические вещества мобилизуют из циркулирующей крови лейкоциты, в том числе фагоцитирующие. Они накапливаются в местах максимальной концентрации мочевой кислоты, образующей кристаллы: в коже, почках, хрящах, в околосуставных тканях.
- Микро- и макрофаги поглощают кристаллы мочевой кислоты (особенно после адгезии на них Ig). Это обусловливает активацию фагоцитов и высвобождение ими:
  - † медиаторов воспаления (включая биогенные амины, Пг, лейкотриены, ферменты);
  - † реактивных форм кислорода, свободных радикалов и перекисей веществ.
- Фагоцитирующие клетки высвобождают также провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, лейкотриены и др.), потенцирующие воспаление и делающие его хроническим.
- Повреждение клеток и неклеточных элементов уратами, медиаторами воспаления, цитотоксическими лейкоцитами сопровождается образованием антигенных структур, что активирует реакции иммунной аутоагрессии и аллергии.
- В зоне отложения уратов скапливается большое количество лейкоцитов (полиморфноядерных нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитов), эпителиоидных и гигантских макрофагоподобных клеток, фибробластов. Постепенно образуются подагрические гранулемы и подагрические «шишки» — *tophi urici*.
- *Tophi urici* формируются вокруг суставов (чаще — ступней, голеностопных, локтевых, лучезапястных), в почках, коже, хрящах ушных раковин.

Проявления подагры

- Постоянно повышенная концентрация мочевой кислоты в плазме крови и моче.
- Воспаление различных суставов (чаще моноартриты).
- Лихорадка.
- Сильная боль в зоне накопления уратов (может иметь характер длительных эпизодов: до 2–3 сут).
- Повторное появление тофусов.
- Признаки почечной недостаточности.
- Нефро- и уролитиаз, рецидивирующие пиелонефриты.
- Изменения в почках завершаются нефросклерозом, почечной недостаточностью, уремией.

Гипоурикемия

Гипоурикемия — состояние, характеризующееся снижением концентрации мочевой кислоты в крови ниже нормы.

Возможная причина: недостаточность ксантиноксидазы и/или сульфитоксидазы (см. статью «Недостаточность ферментов» в приложении «Справочник терминов»).

Проявления

- Образование кристаллов и конкрементов в ткани почек, вокруг суставов, в мышцах.
- Мышечные судороги и нистагм (обусловлены миозитами, поражением центральных и периферических нейронов, а также нервных стволов).

ГЛАВА 10

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Липиды — разнородные по химическому составу вещества — комплекс сложных эфиров и ВЖК. Липиды нерастворимы в воде, но растворяются в органических растворителях. Потребность человека в жирах колеблется в диапазоне 80—100 г в сутки.

Функции липидов

- Структурная: липиды составляют основу клеточных мембран.
- Регуляторная:
  - † Липиды регулируют проницаемость мембран, их коллоидное состояние и текучесть, активность липидозависимых ферментов (например, аденилат- и гуанилатциклаз, Na^+,K^+-АТФазы, Ca^{2+}-АТФазы, цитохромоксидазы), активность мембранных рецепторов (например, для катехоламинов, ацетилхолина, инсулина, цитокинов).
  - † Отдельные липиды — БАВ (например, Пг, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, стероидные гормоны) — регулируют функции клеток, органов и тканей.
- Энергообеспечивающая: липиды являются одним из главных источников энергии для поперечнополосатой мускулатуры, печени, почек и дополнительным источником энергии для нервной ткани.

Типовые формы патологии

Типовые формы патологии липидного обмена представлены на рис. 10-1.

Глава 10 «Нарушения липидного обмена» написана при участии проф. С.В. Пирожкова.

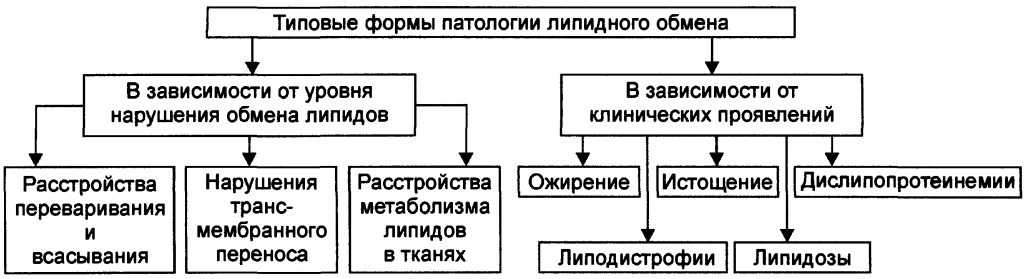


Рис. 10-1. Типовые формы патологии липидного обмена.

- В зависимости от этапов метаболизма липидов выделяют расстройства:
  - † Переваривания и всасывания липидов в ЖКТ (например, в результате дефицита липаз поджелудочной железы, нарушения желчеобразования и желчевыделения, расстройств полостного и «мембранного» пищеварения).
  - † Трансмембранного переноса липидов из кишечника в кровь и утилизации их клетками (например, при энтеритах, нарушении кровообращения в стенке тонкой кишки).
  - † Метаболизма липидов в тканях (например, при дефекте или недостаточности липаз, фосфолипаз, ЛПЛазы).
- В зависимости от клинических проявлений различают ожирение, истощение, дислипопротеинемии, липодистрофии и липидозы.

ОЖИРЕНИЕ

Нормальное содержание жировой ткани у мужчин составляет 15–20% массы тела, у женщин — 20–30%.

Ожирение — избыточное (патологическое) накопление жира в организме в виде триглицеридов. При этом масса тела увеличивается более чем на 20–30%. По данным экспертов ВОЗ, в развитых странах Европы избыточную массу тела имеют от 20 до 60% населения, в России — около 60%.

Само по себе увеличение массы жировой ткани не представляет опасности для организма, хотя и снижает его адаптивные возможности. Однако ожирение увеличивает риск возникновения ИБС (в 1,5 раза), атеросклероза (в 2 раза), гипертонической болезни (в 3 раза), СД (в 4 раза), а также некоторых новообразований (например, рака молочной железы, эндометрия и простаты). У очень тучных людей избыточное давление массы жира на грудную клетку или диафрагму со стороны брюшной полости приводит к развитию альвеолярной гиповентиляции и гипоксии респираторного типа.

Виды ожирения

Классификация ожирения приведена на рис. 10-2.

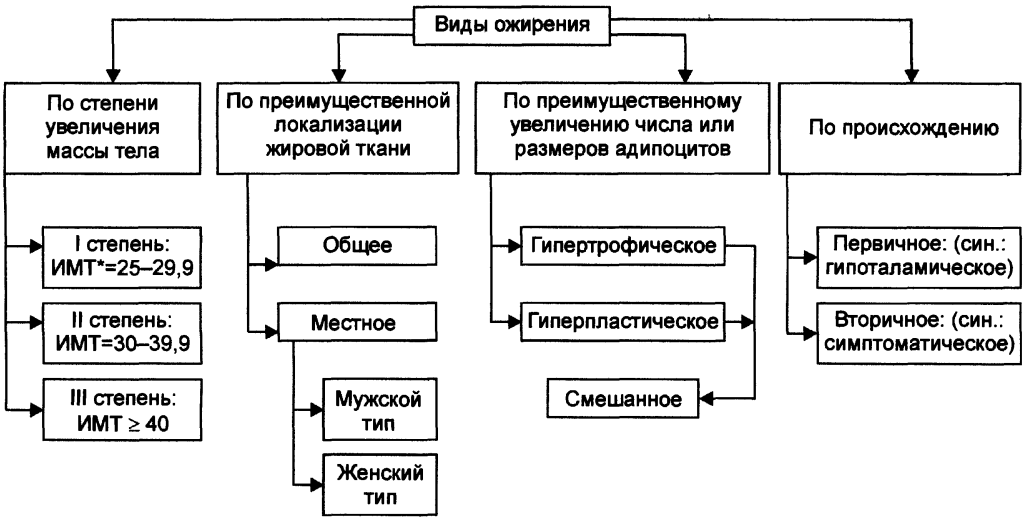


Рис. 10-2. Виды ожирения. * ИМТ — индекс массы тела (см. в тексте).

- В зависимости от степени увеличения массы тела выделяют три степени ожирения. При этом применяют понятие «идеальная масса тела».

  Для оценки идеальной массы тела используют различные формулы.

  † Наиболее простая — индекс *Брока*: из показателя роста (в см) вычитают 100.

  † Индекс физического развития рассчитывают по *Пинье*.

  † Индекс массы тела вычисляют по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}} \left(\text{кг/м}^2\right)$$

  Масса тела считается нормальной при индексе массы тела в диапазоне 18,5–24,9. При превышении этих значений говорят об избыточной массе тела (табл. 10-1).

- По преимущественной локализации жировой ткани различают ожирение общее (равномерное) и местное (локальная липогипертрофия). Разновидности местного ожирения:

Таблица 10-1. Степени ожирения

ИМТ	Степень	Описательная оценка
18,5–24,9		Норма
25–29,9	I	Повышенная масса тела («степень зависти окружающих»)
30–39,9	II	Тучность («степень улыбки окружающих»)
>40	III	Болезненная тучность («степень сочувствия окружающих»)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

† Женский тип (гиноидный) — избыток подкожного жира преимущественно в области бёдер и ягодиц.

† Мужской тип (андроидный) — накопление жира в области живота.

- По преимущественному увеличению числа или размеров жировых клеток выделяют:

  † Гиперпластическое ожирение (за счёт преимущественного увеличения числа адипоцитов). Оно более устойчиво к традиционному лечению и, как правило, в тяжёлых случаях требует хирургического вмешательства по удалению избытка жира.

  † Гипертрофическое (за счёт преимущественного увеличения массы и размеров адипоцитов). Оно чаще наблюдается в возрасте старше 30–35 лет.

  † Гиперпластическо-гипертрофическое (смешанное). Нередко выявляется и в детском возрасте.

- По генезу выделяют первичное ожирение и вторичные его формы.

  † Первичное (гипоталамическое) ожирение — результат расстройств системы регуляции жирового обмена (липостата) — самостоятельное заболевание нейроэндокринного генеза.

  † Вторичное (симптоматическое) ожирение — следствие различных нарушений в организме, обусловливающих:

    ‡ снижение энергозатрат (и следовательно, расхода триглицеридов жировой ткани),

    ‡ активацию синтеза липидов — липогенеза (наблюдается при ряде заболеваний, например при СД, гипотиреозе, гиперкортицизме).

Причины ожирения

- Причина первичного ожирения — нарушение функционирования системы «гипоталамус–адипоциты». Это является результатом дефицита лептина и/или недостаточности эффектов лептина (по подавлению выработки нейронами гипоталамуса нейропептида Y, повышающего аппетит и усиливающего чувство голода).
- Вторичное ожирение развивается при избыточной калорийности пищи и пониженном уровне энергозатрат организма. Энергозатраты зависят от степени активности (прежде всего физической) и образа жизни человека. Недостаточная физическая активность является одной из важных причин ожирения.

Патогенез ожирения

Выделяют нейрогенные, эндокринные и метаболические механизмы возникновения ожирения.

• **Нейрогенные варианты ожирения**

Нейрогенные (центрогенный и гипоталамический) механизмы ожирения представлены на рис. 10-3.

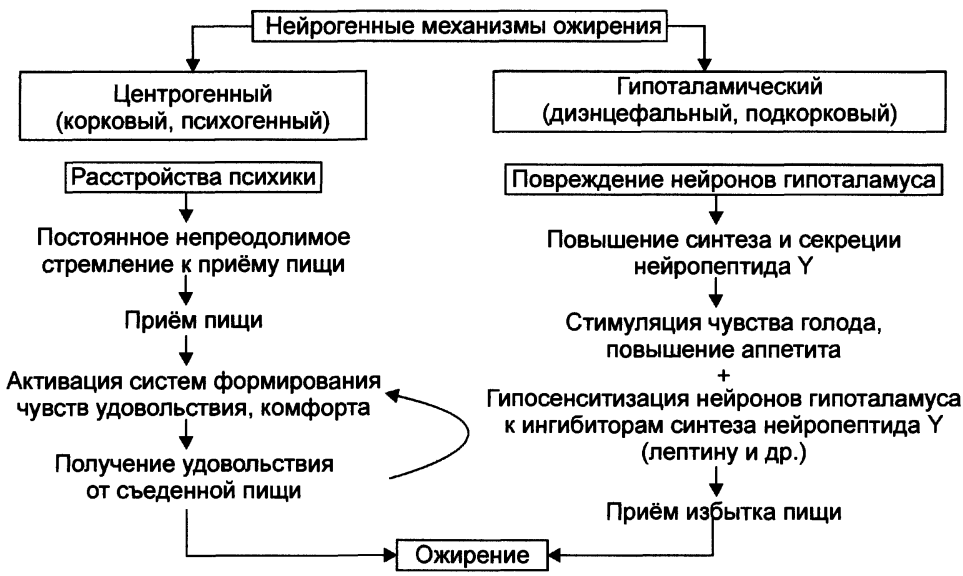


Рис. 10-3. Нейрогенные механизмы ожирения.

† **Центрогенный** (корковый, психогенный) механизм — один из вариантов расстройства пищевого поведения (два других: неврогенная анорексия и булимия). Причина: различные расстройства психики, проявляющиеся постоянным, иногда непреодолимым стремлением к приёму пищи. Возможные механизмы:

‡ активация серотонинергической, опиоидергической и других систем, участвующих в формировании ощущений удовольствия и комфорта;

‡ восприятие пищи как сильного положительного стимула (допинга), что ещё более активирует указанные системы — замыкается порочный круг центрогенного механизма развития ожирения.

† **Гипоталамический** (диэнцефальный, подкорковый) механизм. Его причина — повреждение нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (например, после сотрясения мозга, при энцефалитах, краниофарингиоме, метастазах опухолей в гипоталамус). Наиболее важные звенья патогенеза:

‡ Спонтанное (без выясненной причины) повышение синтеза и секреции нейропептида Y нейронами заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса.

‡ Повреждение или раздражение нейронов вышеназванного ядра также стимулирует синтез и секрецию нейропептида Y и снижает чувствитель-

ность к факторам, ингибирующим синтез нейропептида Y (главным образом к лептину).

§ Нейропептид Y стимулирует чувство голода и повышает аппетит.

§ Лептин подавляет образование стимулятора аппетита — нейропептида Y.

‡ Нарушение участия гипоталамуса в формировании чувства голода. Это чувство формируется при снижении ГПК, сокращении мышц желудка при эвакуации пищи и его опорожнении (чувство пищевого дискомфорта — «сосёт под ложечкой»). Информация от периферических чувствительных нервных окончаний интегрируется в нервных ядрах гипоталамуса, ответственных за пищевое поведение.

‡ В результате вышеназванных процессов усиливается выработка нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство голода и повышающих аппетит (ГАМК, дофамина, β-эндорфина, энкефалинов) и/или нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство сытости и угнетающих пищевое поведение (серотонина, норадреналина, холецистокинина, соматостатина).

• **Эндокринные варианты ожирения**

Эндокринные механизмы ожирения — лептиновый, гипотиреоидный, надпочечниковый и инсулиновый — представлены на рис. 10-4.

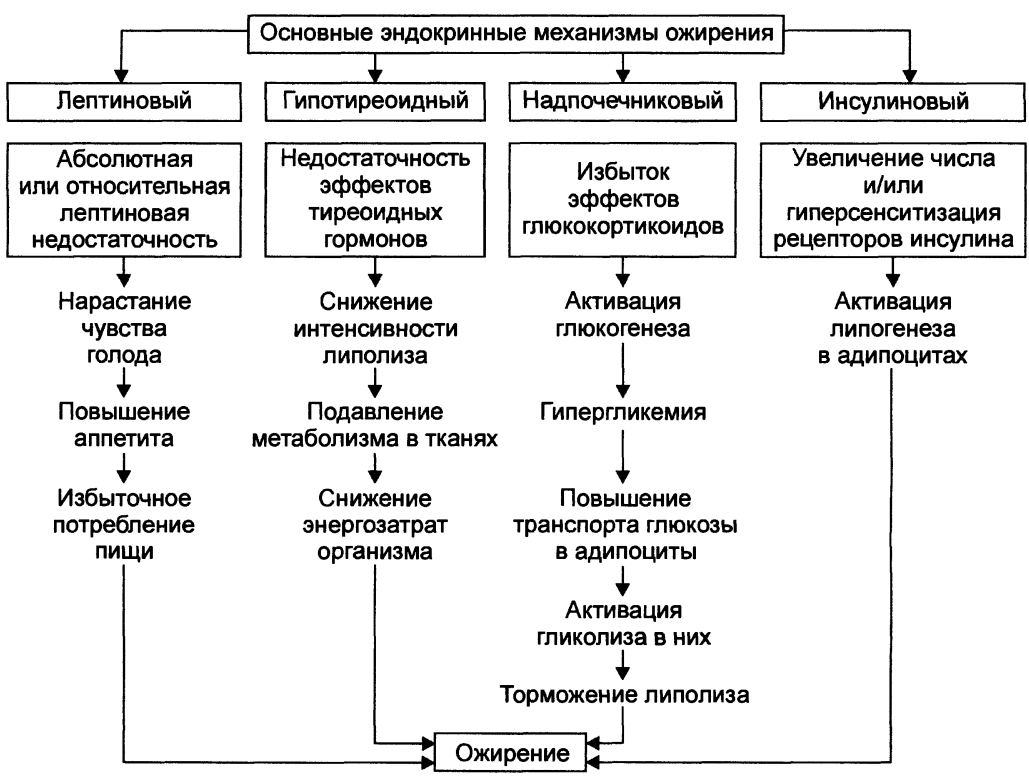


Рис. 10-4. Патогенез ожирения.

† **Лептиновый механизм** находится в основе развития первичного ожирения.

‡ **Лептин** образуется в жировых клетках, уменьшает аппетит и повышает расход энергии организмом. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y.

‡ **Нейропептид Y** формирует чувство голода, повышает аппетит, снижает энергорасходы организма. Между гипоталамусом и жировой тканью существует своего рода отрицательная обратная связь: избыточное потребление пищи, сопровождающееся увеличением массы жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина. Это (посредством торможения выработки нейропептида Y) ослабляет чувство голода. Однако у тучных людей этот регуляторный механизм может быть нарушен, например, из-за повышенной резистентности к лептину или мутации гена лептина.

‡ **Липостат**. Контур «лептин—нейропептид Y» обеспечивает поддержание своеобразной системы гомеостаза массы тела — липостата (или установочной точки организма в отношении интенсивности энергетического обмена). Помимо лептина, в систему липостата включены инсулин, катехоламины, серотонин, холецистокинин, эндорфины.

† **Гипотиреоидный механизм** ожирения включается при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Это снижает интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях и энергетические затраты организма. В результате нарастает масса тела.

† **Надпочечниковый** (глюкокортикоидный, кортизоловый) **механизм** ожирения включается вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников (например, при болезни или синдроме *Иценко-Кушинга*). Под влиянием избытка глюкокортикоидов активизируется гликогенолиз (развивается гипергликемия), транспорт глюкозы в адипоциты и гликолиз (происходит торможение липолитических реакций и накопление триглицеридов).

† **Инсулиновый механизм** развития ожирения развивается вследствие прямой активации инсулином липогенеза в жировой ткани.

† **Другие механизмы**. Ожирение может развиваться также при других эндокринопатиях (например, при дефиците СТГ и гонадотропных гормонов). Механизмы развития ожирения при этих состояниях описаны в главе 27 «Эндокринопатии».

• **Метаболические механизмы ожирения**

† Запасы углеводов в организме относительно малы. Они примерно равны их суточному приёму с пищей. В связи с этим выработался механизм экономии углеводов.

† При повышении в рационе доли жиров скорость окисления углеводов снижается. Об этом свидетельствует соответствующее уменьшение дыхатель-

ного коэффициента (отношение скорости образования CO_2 к скорости потребления O_2).

† Если этого не происходит (при расстройстве механизма ингибирования гликогенолиза в условиях высокой концентрации жиров в крови), активируется механизм, обеспечивающий повышение аппетита и увеличение приёма пищи, направленное на обеспечение необходимого количества в организме углеводов.

† В этих условиях жиры накапливаются в виде триглицеридов. Развивается ожирение.

ИСТОЩЕНИЕ

Истощение и кахексия — патологическое снижение массы жировой ткани ниже нормы. При истощении дефицит жировой ткани может составлять 20–25% и более (при индексе массы тела ниже 20 кг/м^2), а при кахексии — ниже 50%. При истощении и особенно при кахексии наблюдаются существенные расстройства жизнедеятельности организма, могущие привести к смерти.

Причины и виды истощения и кахексии

Различают эндогенные и экзогенные причины истощения.

- Экзогенные причины
  - † Вынужденное или осознанное полное либо частичное голодание (в последнем случае чаще всего с целью похудания).
    - ‡ Полное голодание — состояние, при котором в организм не поступают продукты питания (например, при их отсутствии, отказе от еды, невозможности приёма пищи).
    - ‡ Неполное голодание — состояние, характеризующееся значительным дефицитом пластических веществ и калорий в пище (например, при неполноценном в количественном и качественном отношении питании, однородной пище, вегетарианстве).
  - † Низкая калорийность пищи, не восполняющая энергозатрат организма.
- Эндогенные причины

  Истощение эндогенного генеза подразделяют на первичное и вторичное.
  - † Причины первичного (гипоталамического, диэнцефального) истощения рассмотрены на рис. 10-5.
  - † Причины вторичного (симптоматического) истощения приведены на рис. 10-6.

Патогенез истощения и кахексии

- **Экзогенное истощение и кахексия**. Отсутствие или значительный дефицит продуктов питания приводит к развитию цепи последовательных и взаимозависимых процессов, рассмотренных на рис. 10-7.

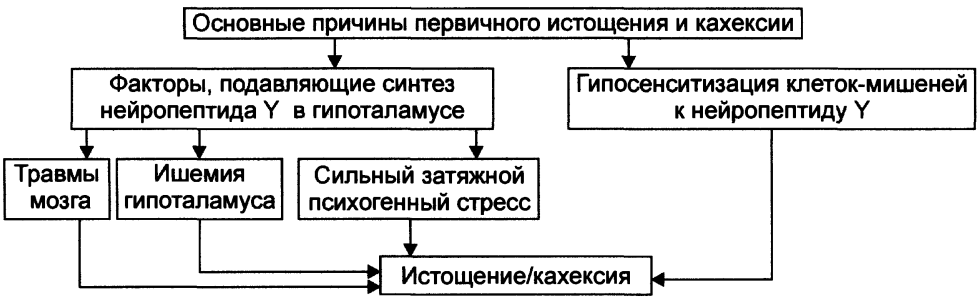


Рис. 10-5. Основные причины первичного истощения и кахексии.

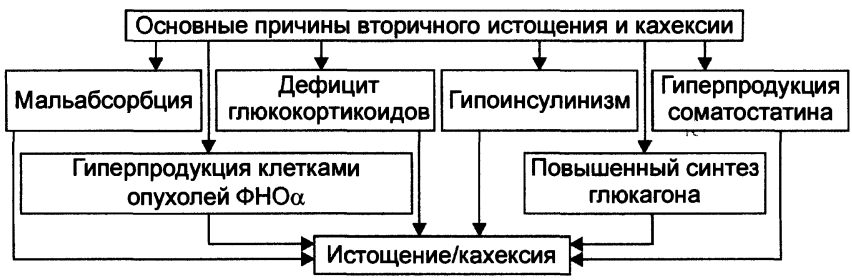


Рис. 10-6. Основные причины вторичного истощения и кахексии.

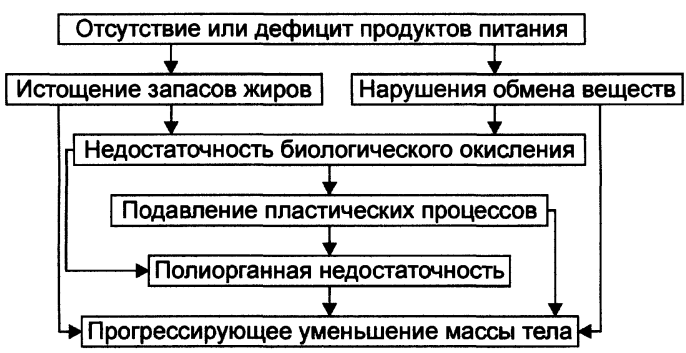


Рис. 10-7. Основные звенья патогенеза экзогенного истощения и кахексии.

• **Первичные эндогенные формы** истощения и кахексии. Наибольшее клиническое значение имеют гипоталамическая, кахектиновая и анорексическая формы.

† **Гипоталамическая форма**

При гипоталамической (диэнцефальной, подкорковой) форме истощения и кахексии происходит снижение или прекращение синтеза и выделения в кровь нейронами гипоталамуса пептида Y. Это приводит к последовательным процессам, перечисленным на рис. 10-8.

† **Кахектиновая форма**

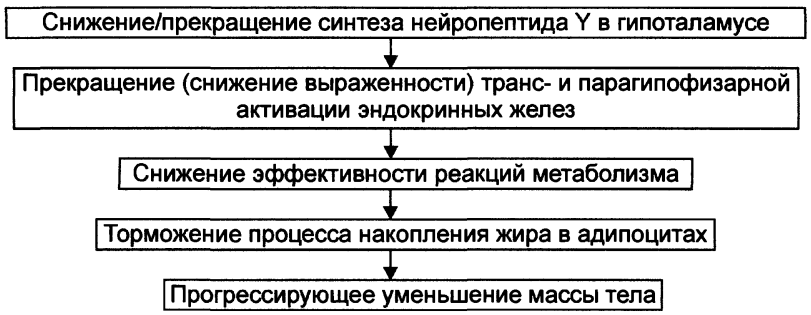


Рис. 10-8. Основные звенья гипоталамического механизма истощения и кахексии.

Патогенез кахектиновой, или цитокиновой, формы истощения и кахексии рассмотрен на рис. 10-9.

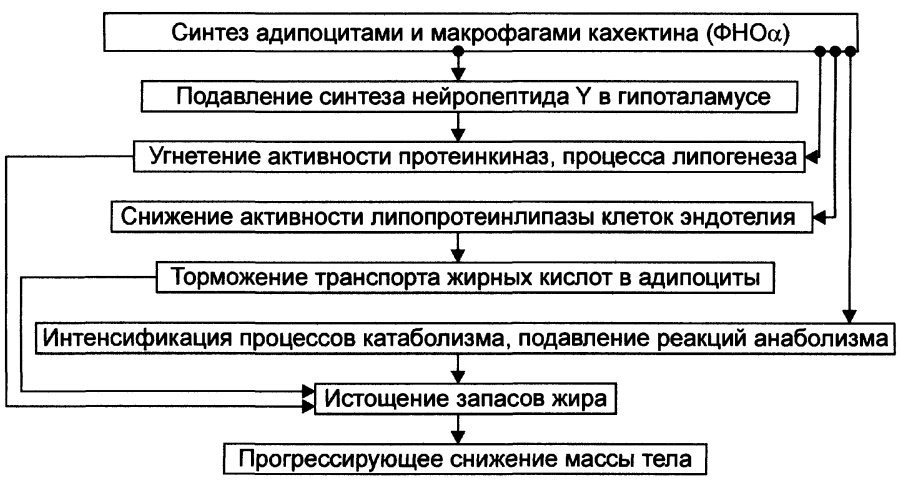


Рис. 10-9. Основные звенья кахектинового механизма истощения и кахексии.

† Анорексическая форма

Основные звенья патогенеза анорексической формы истощения и кахексии перечислены на рис. 10-10.

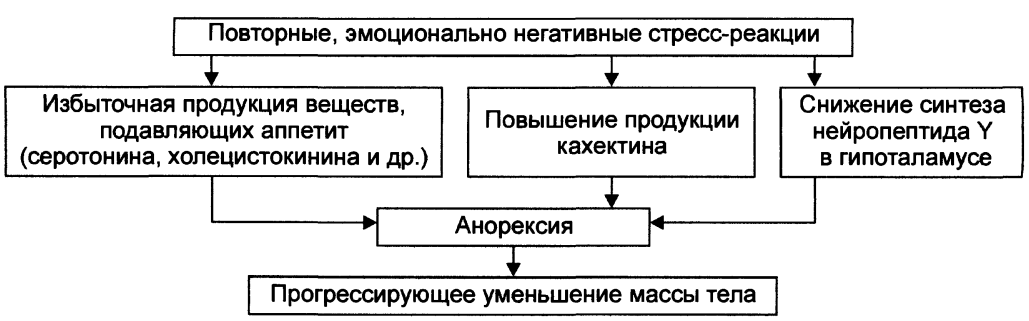


Рис. 10-10. Основные звенья анорексического механизма истощения и кахексии.

‡ У лиц, имеющих предрасположенность к развитию анорексии, критическое отношение к своему телу (воспринимаемому как имеющему избыточную массу) вызывает развитие нервно-психических расстройств. Это приводит к длительным периодам отказа от приёма пищи. Наиболее часто наблюдается у девочек-подростков и девушек до 16–18-летнего возраста.

‡ При повторных и эмоционально негативно окрашенных стресс-реакциях наблюдается избыточное образование серотонина и холецистокинина, подавляющих аппетит.

‡ Дальнейшее течение процесса может привести к реализации эффектов нейропептида Y и кахектина. Эти факторы, скорее всего, лежат в основе патогенеза нервной анорексии. При затяжном течении процесса развивается выраженное снижение массы тела, вплоть до кахексии.

• **Вторичные эндогенные формы** истощения и кахексии являются важными, нередко — главными, симптомами других патологических состояний и болезней (рис. 10-11).

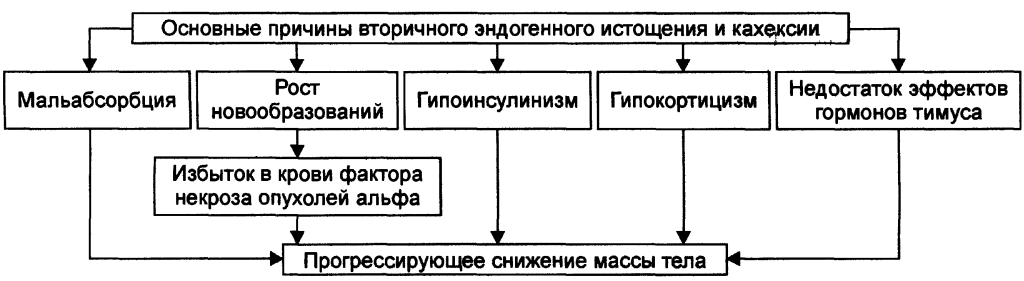


Рис. 10-11. Основные причины вторичного эндогенного истощения и кахексии.

ЛИПОДИСТРОФИИ

Липодистрофии — состояния, характеризующиеся генерализованной или локальной утратой жировой ткани, реже — избыточным её накоплением в подкожной клетчатке. Причины липодистрофий разнообразны и не всегда известны, от мутаций разных генов (например, ламинов) до постинъекционных осложнений. Существует большая группа наследственных и врождённых синдромов липодистрофий, некоторые из них рассмотрены в статье «Липодистрофии» (приложение «Справочник терминов»).

ЛИПИДОЗЫ

Липидозы — типовая форма нарушения липидного обмена, характеризующаяся расстройствами метаболизма разных липидов (например, сфинголипидозы, ганглиозидозы, муколипидозы, адренолейкодистрофии, лейкодистрофии, липофусцинозы, цереброзидозы) в клетках (паренхиматозные липидозы), жировой клетчатке (ожирение, истощение) или стенках артериальных сосудов (атеросклероз, артериосклероз). Эти формы липидозов описаны в настоящем учебнике (глава 4 «Повреждение клетки», в данной главе, а также в статьях приложения «Справочник терминов»).

ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Дислипопротеинемии — состояния, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных ЛП. Нарушения метаболизма ЛП — главное звено патогенеза атеросклероза, ИБС, панкреатита и других заболеваний.

Характер течения и клинические проявления дислипопротеинемий определяются:

- Наследственными свойствами организма (например, составом, соотношением и уровнем различных ЛП, особенностями их метаболизма).
- Факторами внешней среды (например, набором продуктов питания, особенностями рациона и режима приёма пищи).
- Наличием (или отсутствием) сопутствующих заболеваний (например, ожирения, гипотиреоза, СД, поражений почек и печени).

Характеристика липопротеинов

В плазме крови циркулируют различные липиды. Свободные жирные кислоты переносят альбумины, а триглицериды, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды транспортируются в составе ЛП. Эти сферические частицы состоят из гидрофобной сердцевины (содержит эфиры холестерина и триглицериды) и гидрофильной оболочки (содержит холестерин, фосфолипиды и аполипопротеины). Основные характеристики разных ЛП приведены в табл. 10-2.

Таблица 10-2. Виды и основные свойства липопротеинов

Свойства	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Размер частиц, нм	75–1200	40–70	25–35	22–28	5–12
Плотность, г/см^3	<0,98	0,98–1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,063–1,210
Состав (%):					
холестерин	3–7	20–30	30–50	51–58	18–25
триглицериды	80–95	50–65	30–40	4–10	3–7
фосфолипиды	3–6	15–20	20–25	18–24	24–32
белок	1–2	6–10	10–15	18–22	45–55
АпоЛП	B48, AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E	B100, CI, CII, CIII, E	B100, E	B100	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E
Источник	Тонкая кишка, липиды пищи	Печень, тонкая кишка	ЛПОНП	ЛПОНП, ЛППП	Тонкая кишка, печень
Атерогенность	Не доказана	Не доказана	Да	Высокая	Антиатерогенны

Аполипопротеины обеспечивают сохранение упорядоченной структуры мицелл ЛП, взаимодействие ЛП с рецепторами клеток, обмен компонентами между ЛП. Подробная характеристика апоЛП и их дефектов приведена в статье «Дефекты аполипопротеинов» (см. приложение «Справочник терминов»).

Атерогенность липопротеинов

ЛП подразделяют на атерогенные и антиатерогенные (рис. 10-12).

- Атерогенные ЛП: ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП.
- Антиатерогенные ЛП — ЛПВП.

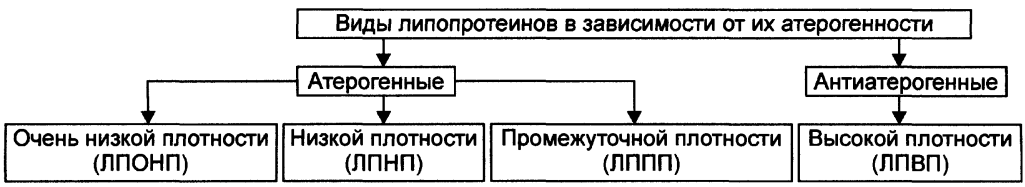


Рис. 10-12. Виды липопротеинов в зависимости от их атерогенности.

В основе антиатерогенного эффекта ЛПВП находятся следующие их свойства:

† Способность удалять холестерин из клеток эндотелия стенок сосудов.

† Более высокое сродство ЛПВП с апоЛП Е- и апоЛП В-рецепторами по сравнению с ЛПНП. Это определяется более высоким содержанием апоЛП Е в ЛПВП. В результате ЛПВП препятствуют захвату клетками частиц, насыщенных холестерином.

Оценка потенциальной атерогенности ЛП крови проводится путём расчёта холестеринового коэффициента атерогенности:

$$\frac{\text{холестерин общий} - \text{холестерин ЛПВП}}{\text{холестерин ЛПВП}}$$

В норме холестериновый коэффициент атерогенности не превышает 3,0. При увеличении этого значения риск развития атеросклероза нарастает.

Виды дислипопротеинемий

Известно множество видов дислипопротеинемий (рис. 10-13).

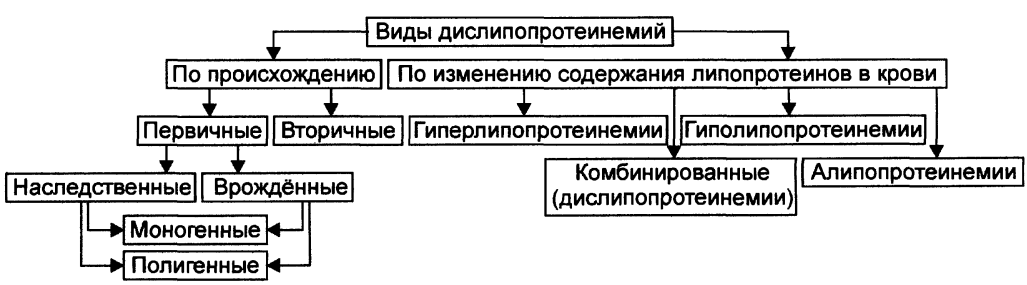


Рис. 10-13. Виды дислипопротеинемий.

- Более 30% первичных дислипопротеинемий — унаследованные формы патологии (как моногенные, так и полигенные с многофакторным генезом).
- Около 70% дислипопротеинемий считаются приобретёнными. Вторичные (приобретённые) дислипопротеинемии представляют собой симптомы других болезней. Они сопровождают многие болезни человека (табл. 10-3).

Таблица 10-3. Наиболее частые патологические процессы, приводящие к развитию вторичных дислипопротеинемий

Заболевание	Тип	Механизм развития
Сахарный диабет	I, IV, V	Снижение активности ЛПЛазы, повышенный транспорт жира
Гепатит	II	Нарушение секреции липидов
Первичный цирроз печени	II	Нарушение синтеза ЛП
Нефротический синдром	II, IV, V	Повышенное образование ЛП и триглицеридов
Гипотиреоз	II, IV	Пониженный катаболизм липидов
Гипофизарная недостаточность	IV	Пониженный катаболизм липидов
Хронический алкоголизм	IV, V	Снижение активности ЛПЛазы, повышенный синтез ЛП

Различные наследственные дефекты, а также приобретённые патологические процессы и болезни часто приводят к сходным изменениям содержания и профиля различных ЛП. В связи с этим требуется тонкая дифференциация их происхождения, позволяющая проводить их эффективное лечение.

Гиперлипопротеинемии

Гиперлипопротеинемии — состояния, характеризующиеся расстройством образования, транспорта и обмена ЛП и проявляющиеся стойким повышением в плазме крови содержания холестерина и/или триглицеридов.

Классификация

В 1967 г. Фредриксон и соавторы разработали классификацию гиперлипопротеинемий (гиперлипидемий). В основу были положены данные о содержании

Таблица 10-4. Типы гиперлипопротеинемий и содержание различных липопротеинов при них

Тип	Хиломикроны	ОКХ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП
I	↑	N	N	N	N
IIA	N	N	N	N	↑
IIB	N	N	↑	N	↑
III	N	↑	N	↑	N
IV	N	N	↑	N	N
V	↑	N	↑	N	N

Примечание. N — норма, ↑ — повышение, ОКХ — остаточные компоненты хиломикронов.

общего холестерина и триглицеридов в плазме крови, а также особенности распределения фракций ЛП при их электрофорезе и ультрацентрифугировании. На этом основании было выделено пять типов гиперлипопротеинемий. Позднее эта классификация была пересмотрена специалистами ВОЗ (табл. 10-4).

Более подробная классификация и клинические проявления отдельных гиперлипопротеинемий приведены в статье «Гиперлипидемия» (см. приложение «Справочник терминов»).

Гиполипопротеинемии

Гиполипопротеинемии и алипопротеинемии — состояния, характеризующиеся расстройством образования, транспорта и обмена ЛП и проявляющиеся стойким снижением их уровня в плазме крови или полным их отсутствием. В качестве примера см. статью «Болезнь Танжье» в приложении «Справочник терминов».

Комбинированные дислипопротеинемии

Комбинированные дислипопротеинемии характеризуются нарушением соотношения различных фракций ЛП. В качестве примеров см. статьи «Абеталипопротеинемия и гипобеталипопротеинемия», «Недостаточность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы» в приложении «Справочник терминов».

Атеросклероз

Атеросклероз — прогрессирующие изменения преимущественно во внутренней оболочке артерий эластического и мышечно-эластического типа, заключающиеся в избыточном накоплении ЛП и других компонентов крови, в реактивном образовании фиброзной ткани и происходящих в ней комплексных изменений (см. рис. 10-15).

- В результате атеросклеротического поражения сужается просвет артерий, нарушается кровоснабжение органов и тканей, развиваются осложнения в виде кальциноза и аневризм стенок сосудов, тромбоза, эмболий и др. Наиболее поражаемые атеросклерозом регионы сосудистого русла: брюшной отдел аорты, коронарные артерии, сонные артерии, артерии мозга, почечные артерии, артерии брыжейки и нижних конечностей.
- Первые признаки начинающегося атерогенеза обнаруживаются уже у детей 9—10 лет. К 25 годам они выявляются (в виде липидных полосок) на 30—50% поверхности аорты. В 10—15-летнем возрасте липидные полоски формируются в коронарных артериях, а у большинства 30—40-летних людей они выявляются в сосудах мозга. В процессе прогрессирования атеросклероза развиваются фиброзные бляшки, происходят их кальцификация, изъязвление и другие изменения.

• Атеросклероз является разновидностью артериосклероза, а именно атероматозной его формой (рис. 10-14).

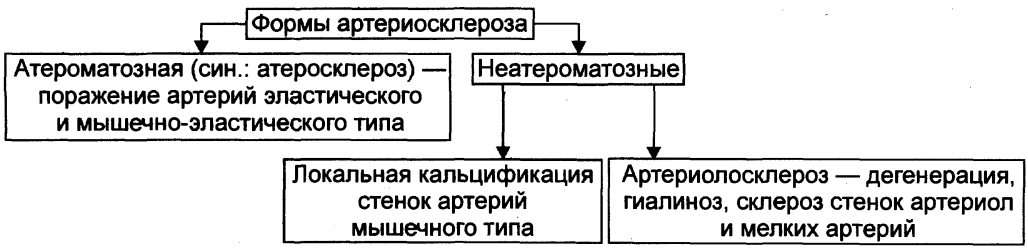


Рис. 10-14. Формы артериосклероза.

СТАДИИ АТЕРОГЕНЕЗА

Атеросклеротические изменения происходят преимущественно во внутренней оболочке артерий. Этот процесс протекает в три стадии: жировой полоски, фиброзной бляшки и комплексных нарушений (рис. 10-15).

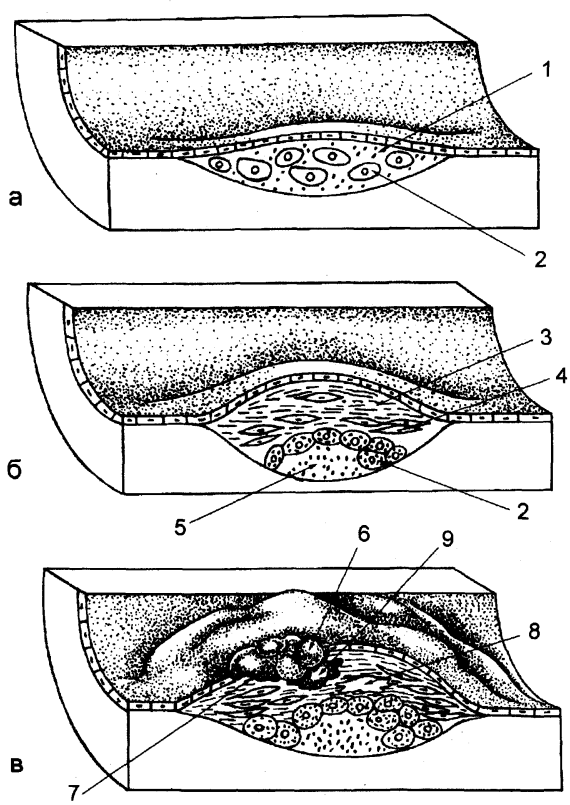


Рис. 10-15. Атеросклеротические изменения в артерии. а — жировая полоска, б — фиброзная бляшка, в — комплексные нарушения. 1 — межклеточные липиды, 2 — *пенистые* клетки, 3 — фиброзная капсула, 4 — гладкомышечные клетки, 5 — липидное ядро, 6 — тромб, 7 — *изъязвление*, 8 — кальцификация, 9 — кровоизлияние. Из: Внутренние болезни. — М:. *ГЭОТАР-МЕД*, 2001.

Жировая полоска

Жировая полоска — раннее морфологическое проявление атеросклероза. С момента рождения человека в сосудах можно обнаружить пятна желтоватой окраски размером 1–2 мм. Эти пятна, являющиеся отложениями липидов, с течением времени увеличиваются и сливаются друг с другом. ГМК и макрофаги появляются во внутренней оболочке артерий, макрофаги накапливают липиды и превращаются в *пенистые* клетки. Так возникает жировая полоска, состоящая из ГМК и содержащих липиды макрофагов. Но отложение липидов в виде жировых полосок в стенке артерий не означает обязательного перехода процесса в следующую стадию (формирование фиброзной бляшки).

Фиброзная бляшка

Фиброзная бляшка располагается во внутренней оболочке артерий и растёт эксцентрично, со временем уменьшая просвет сосуда. Фиброзная бляшка имеет плотную капсулу, состоящую из клеток эндотелия, ГМК, Т-лимфоцитов, *пенистых* клеток (макрофагов), фиброзной ткани, и мягкое ядро, содержащее эфиры и кристаллы холестерина. Холестерин образуется не за счёт локального синтеза, а поступает из крови.

Комплексные нарушения

Комплексные нарушения заключаются в уменьшении толщины капсулы фиброзной бляшки менее 65 мкм и нарушении её целостности — появлении трещин, изъязвлений, разрывов. Этому способствуют следующие факторы:

- Увеличение зоны атероматоза более чем на 30–40% от общего объёма фиброзной бляшки (за счёт накопления холестерина).
- Инфильтрация поверхности фиброзной бляшки макрофагами (более 15% её поверхности), приводящая к асептическому воспалению.
- Воздействие металлопротеаз, продуцируемых макрофагами и вызывающих деструкцию коллагена, эластина и гликопротеинов.
- Высокое содержание окисленных ЛПНП, вызывающих продукцию медиаторов воспаления и стимуляцию адгезии моноцитов.

Нарушение целостности поверхности фиброзной бляшки приводит к адгезии к ней тромбоцитов, их агрегации, тромбозу и развитию клинической картины, соответствующей расположению фиброзной бляшки (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.д.), в связи с частичным или полным прекращением кровотока в поражённых сосудах.

ФАКТОРЫ РИСКА

Известно не менее 250 факторов, способных быть причиной и/или условиями, способствующими возникновению и развитию атеросклероза. В связи с труд-

ностью чёткого разделения различных патогенных факторов на причины и условия их обозначают как факторы риска. К наиболее значимым факторам риска относят курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, ожирение, гиперхолестеринемию (отношение ЛПНП к ЛПВП более 5:1), гипертриглицеридемию, гиподинамию, инсульты и заболевания ССС в семейном анамнезе, приём пероральных контрацептивов.

ПАТОГЕНЕЗ

К настоящему времени сложилось несколько концепций о патогенезе атеросклероза. Между ними имеются существенные отличия, но больше — общего. Здесь приводится характеристика общих звеньев патогенеза атеросклероза («цепочка атерогенеза»), имеющих наибольшее фактическое подтверждение и важное клиническое значение. Выделяют следующие этапы атерогенеза: инициация его, прогрессирование атерогенеза, формирование атеромы, образование фиброатеромы, развитие осложнений атеросклероза.

Инициация атерогенеза

Этап инициации атерогенеза (рис. 10-16) заключается в повреждении и активации эндотелиальных клеток и экспрессии молекул адгезии на их поверхности. Этот этап носит неспецифический характер. Его признаки могут быть выявлены уже на 8–10-м году жизни.

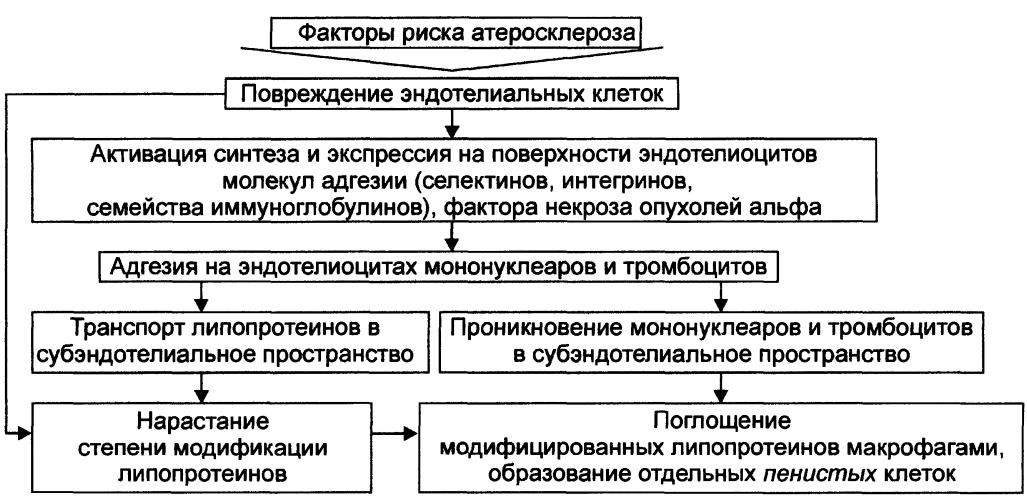


Рис. 10-16. Основные звенья патогенеза атеросклероза: этап инициации атеросклероза.

- **Наиболее вероятные причины**

  † Иммунопатологические реакции, протекающие с поражением эндотелиоцитов (например, аллергические реакции типов I , II, III по Джеллу и Кумбсу).

† Гипоксия различного происхождения.

† Эндотоксинемии (инфекционные и неинфекционные, например, при вирусных инфекциях, микробных интоксикациях, пищевых отравлениях, шоке, коме).

† Гомоцистеинемия.

† Дислипопротеинемии (наследственные, врождённые, приобретённые).

† Значительные перепады АД и/или скорости кровотока (последнее имеет наибольшее значение в местах изменения диаметра артерий, их ветвлений и изгибов).

† Раннее начало курения.

• **Основные механизмы**

† Активация синтеза и выделения на поверхность эндотелиоцитов молекул адгезии (селектинов P и E, ICAM1, ICAM2, VCAM и др.), интегринов, а также кахектина. Это обусловливает:

‡ Адгезию на поверхности эндотелиоцитов мононуклеарных клеток (в основном моноцитов), а также тромбоцитов.

‡ Проникновение моноцитов и тромбоцитов в субэндотелиальное пространство.

† Транспорт в субэндотелиальное пространство ЛП крови. Там ЛП взаимодействуют с молекулами гликозаминогликанов. Находящиеся в интерстиции ЛП, особенно связанные с макромолекулами матрикса, подвергаются дальнейшим изменениям (окислению, ацетилированию, восстановлению, образованию перекисей, альдегидов и пр.). Особую роль в модификации ЛП играют СПОЛ.

‡ В аорте и других артериях человека обнаружены липооксигеназы — ферменты, катализирующие образование перекисей липидов. При распаде перекисей липидов накапливаются свободные радикалы, способные неэнзиматически инициировать СПОЛ. В стенке сосуда ЛП изолированы от антиоксидантных факторов плазмы крови (аскорбиновой кислоты, уратов, SH-групп), поэтому особенно подвержены модификации в ходе СПОЛ. Окисляться может не только липидная, но и белковая часть ЛП (апоЛП), необходимая для взаимодействия с рецепторами ЛП.

‡ Модифицированные липиды служат хемоаттрактантами для лейкоцитов, а также подвергаются фагоцитозу макрофагами. Макрофаги с большим количеством ЛП в цитоплазме получили название *пенистых* клеток. Такое название связано с тем, что при обработке срезов ткани из макрофагов вымываются липиды. Под микроскопом вакуоли, образовавшиеся после удаления липидов, напоминают пену.

Прогрессирование атерогенеза

Этапы прогрессирования атерогенеза рассмотрены на рис. 10-17.

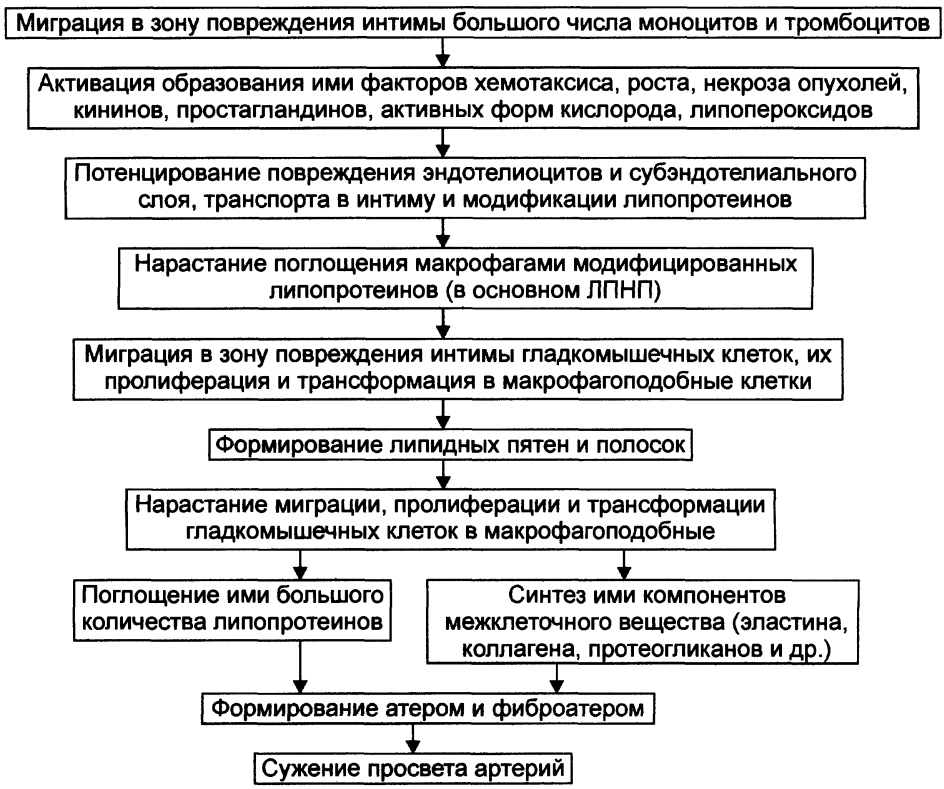


Рис. 10-17. Основные звенья патогенеза атеросклероза: этап прогрессирования атеросклероза.

- Миграция в участки интимы артерий с повреждёнными и активированными эндотелиальными клетками большого числа моноцитов и тромбоцитов.
- Активация синтеза лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелиоцитами БАВ (факторов хемотаксиса, кининов, Пг, факторов роста, факторов некроза опухолей), а также образования активных форм кислорода и липопероксидов. Указанные факторы потенцируют повреждение эндотелия и подэндотелиального слоя артерий.

Указанные выше механизмы и изменения интимы обозначаются как этап начального повреждения артерии, дисфункции эндотелия. Последующие изменения в стенке артерий относятся к этапу липидных пятен и полосок.

- Усиление поглощения макрофагами (мигрировавшими в интиму моноцитами) модифицированных ЛП при помощи так называемых скевенджер-рецепторов (англ. scavenger receptor)

  Скевенджер-рецепторы макрофагов связываются преимущественно с модифицированными ЛПНП.

- Макрофаги, насыщенные липидами (в основном эфирами холестерина), превращаются в *пенистые* клетки (см. рис. 10-15).

- Миграция из средней оболочки артерий в зону повреждения интимы ГМК, их пролиферация и синтез ими БАВ.

  Различают два фенотипа ГМК сосудистой стенки: сократительный и синтетический.

  † **Сократительный фенотип**. ГМК имеют многочисленные миофиламенты и отвечают на воздействие вазоконстрикторов и вазодилататоров. Подобные ГМК не способны к миграции и не вступают в митозы, так как нечувствительны к эффектам факторов роста.

  † **Синтетический фенотип**. ГМК синтезируют компоненты межклеточного вещества (коллаген, эластин, протеогликан), цитокины и факторы роста. ГМК в области атеросклеротического поражения сосудистой стенки перепрограммируются с сократительного на синтетический фенотип. При атеросклерозе ГМК вырабатывают факторы роста (например, тромбоцитарный фактор роста [PDGF], щелочной фактор роста фибробластов [bFGF]), усиливающие пролиферацию соседних ГМК.

  † **Регуляция фенотипа ГМК**. Эндотелий вырабатывает и секретирует гепариноподобные вещества, поддерживающие сократительный фенотип ГМК. Факторы паракринной регуляции, продуцируемые эндотелиальными клетками, контролируют тонус сосудов. Среди них — производные арахидоновой кислоты (Пг, лейкотриены и тромбоксаны), эндотелин-1, оксид азота NO и др. Одни из них вызывают вазодилатацию (например, простациклин, оксид азота NO), а другие — вазоконстрикцию (например, эндотелин-1, ангиотензин II). Недостаточность NO вызывает повышение АД, образование атеросклеротических бляшек; избыток NO может привести к коллапсу.

- Липидные полоски и пятна содержат *пенистые* клетки, лимфоциты (B- и T-лимфоциты, хелперы, киллеры, пролиферирующие ГМК, тромбоциты, внеклеточные ЛП, коллаген, эластин, протеогликаны, гликозаминогликаны, продуцируемые ГМК.

Переходный этап

Этот этап атерогенеза — липосклеротический — характеризуется нарастанием процессов поступления ЛП в интиму, их модификации, образования и распада *пенистых* клеток. Это приводит к значительному увеличению содержания в интерстициальном пространстве модифицированных ЛП и компонентов соединительной ткани.

Все этапы атерогенеза, включая переходный, клинически могут ещё никак не проявляться.

Формирование атеромы и фиброатеромы

- Формирование атеромы и фиброатеромы обусловлено:

  † Массированным проникновением моноцитов крови в интиму артерии.

  † Увеличением масштаба миграции из средней оболочки сосуда ГМК, их пролиферации и приобретение ими синтетического фенотипа (трансформация).

† Прогрессирующей активацией синтеза компонентов межклеточного вещества соединительной ткани (протеогликанов, гликозаминогликанов, коллагеновых и эластических волокон).

• Причины:

† Продолжающееся действие факторов риска.

† Формирование и/или активация по ходу атерогенеза факторов, потенцирующих повреждение стенки артерии (например, свободных радикалов, липопероксидов, ФНО, аутоагрессивных Ig и лимфоцитов).

† Эффекты цитокинов:

‡ Увеличение эмиграции моноцитов в интиму.

‡ Стимуляция таксиса, пролиферации и трансформации ГМК.

‡ Усиление захвата макрофагами ЛП.

‡ Активация синтеза ГМК компонентов межклеточного вещества и начало формирования фиброзной крышки атеромы.

• Атерома характеризуется:

† Наличием значительного количества клеточных элементов: *пенистых* клеток, ГМК на разных этапах пролиферации и трансформации, лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов.

† Массивными скоплениями внеклеточных ЛП — формированием ядра атеромы.

• Фиброатерома — в дополнение к свойствам атеромы — характеризуется:

† Формированием фиброзной крышки над липидным ядром.

† Развитием сети микрососудов, окружающих атеросклеротический очаг.

• Атеромы и особенно фиброатеромы выступают в просвет артерии, уменьшают его, а также стимулируют тромбообразование.

Развитие осложнений атеросклероза

Этап развития осложнений атеросклероза представлен на рис. 10-18.

• Модификация атером и особенно фиброатером приводит к:

† Накоплению в них кальция и его соединений (особенно в крышке фиброатеромы). Этот процесс получил название кальцификации, атерокальциноза.

† Трещинам крышки фиброатеромы и/или её изъязвлению, что сопровождается высвобождением содержимого атеромы в просвет артерии и развитием:

‡ Пристеночного тромба (с угрозой обтурации артерии).

‡ Эмболии.

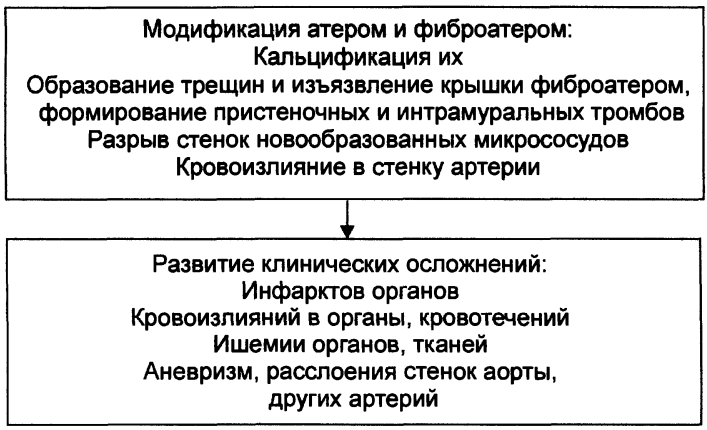


Рис. 10-18. Основные звенья патогенеза атеросклероза: этап развития осложнений атеросклероза.

† Разрыв стенок новообразованных микрососудов по периметру атеромы или фиброатеромы. Это может привести к:

‡ Кровоизлияниям в стенку артерии.

‡ Образованию пристеночных и интрамуральных тромбов.

• Наиболее частые и значимые клинические осложнения атеросклероза:

† Инфаркты органов (сердца, мозга, почки, лёгких и др.).

† Кровоизлияния и кровотечения.

† Ишемия органов и тканей (включая ИБС, ишемический инсульт, ишемию почек, стенки кишечника и конечностей). Ишемия органов развивается вследствие:

‡ Сужения просвета артерии (атеромой, фиброатеромой, пристеночным тромбом, эмболом).

‡ Сокращения ГМК артериол (под влиянием сосудосуживающих веществ, выделяемых клетками в области атеросклеротических изменений (лейкотриенов, эндотелина, тромбоксана A_2, вазоконстрикторных Пг).

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ

• Этиотропный принцип имеет целью исключение или уменьшение степени атерогенного действия факторов риска, особенно у лиц с высокой возможностью развития атеросклероза (на основе анализа возможных факторов риска у конкретного пациента). Примером могут служить применение гиполипидемических ЛС, соблюдение диеты, отказ от курения.

• Патогенетический принцип направлен на разрыв «цепочки атерогенеза». Примеры воздействий:

- † Использование антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитических средств (уменьшающих степень агрегации форменных элементов крови и угрозу тромбообразования на поверхности атеромы и фиброатеромы).
- † Применение ЛС, тормозящих внутриорганное (внутриклеточное) образование холестерина и его производных (например, статинов: ловастатина, симвастатина и др.).

• Симптоматический принцип преследует цель устранения и/или уменьшения выраженности симптомов атеросклероза, особенно имеющих тягостный, неприятный характер или чреватых ишемией и некрозом тканей (например, эпизодов головной боли, стенокардии, болей в различных органах, конечностях и др.).

ГЛАВА 11

НАРУШЕНИЯ БАЛАНСА ВОДЫ

Вода — самое распространённое химическое соединение в мире живого. Вода — оптимальная среда для растворения и транспорта органических и неорганических веществ и реакций метаболизма. В жидкой среде осуществляется пищеварение и всасывание в кровь питательных веществ. С водой из организма устраняются продукты его жизнедеятельности. Вода является необходимым компонентом для осуществления большинства функций организма.

Общее содержание воды в организме взрослого человека (табл. 11-1) составляет 55%, а у эмбриона — до 95% от массы тела.

Содержание воды в организме определяется в основном его возрастом, массой и полом. Вода в организме находится в разных секторах, или компартментах (рис. 11-1).

ВОДА РАЗНЫХ КОМПАРТМЕНТОВ

Вода организма находится либо внеклеточно, либо внутриклеточно. Внутри- и внеклеточная жидкость находятся в состоянии постоянного обмена, хотя состав их и не идентичен.

Внутриклеточная вода

Внутриклеточная вода составляет в среднем 31% от массы тела, т.е. примерно 24 л. Эта вода находится в трёх состояниях:

- Связанном с гидрофильными органическими и неорганическими веществами.
- Адгезированном («притяжённом») на поверхности коллоидных молекул.

Таблица 11-1. Содержание и распределение воды в организме взрослого человека

Сектор организма	Объём, л	% к массе тела
Общее содержание воды	38,44±0,885	53,46±1,38
Внутриклеточная жидкость	23,94	31,48
Внеклеточная жидкость	14,494±0,253	21,98±0,39
Вода циркулирующей плазмы крови	2,538±0,76	3,82±0,12
Интерстициальная жидкость	11,968±0,226	18,22±0,37
Циркулирующая кровь (Ht 47,6)	4,883±0,152	7,37±0,245

- Свободном (мобильном). Эта часть внутриклеточной воды меняется наиболее значимо при изменении жизнедеятельности клетки как в норме, так и при развитии патологических процессов.

Изменения объёма внутриклеточной воды наблюдаются позднее и развиваются медленнее, чем внеклеточной воды.

Внеклеточная вода

Внеклеточная жидкость составляет в среднем 22% от общей массы тела, т.е. примерно 15 л. Внеклеточная вода входит в состав крови, интерстициальной и трансклеточной жидкости.

- Плазма крови (интраваскулярная вода). Плазма состоит из воды (около 90%), органических (9%) и неорганических (1%) веществ. Около 6% всех веществ плазмы представлены белками. Вода циркулирующей плазмы составляет в среднем около 4% от массы тела, или 2–2,5 л.
- Межклеточная (интерстициальная) жидкость. Она составляет в среднем 18% от массы тела, т.е. примерно 12 л.

Вода плазмы крови и межклеточная жидкость близки по химическому составу. Их компоненты свободно обмениваются.

- Трансклеточная жидкость (около 1,5% от массы тела) находится в различных пространствах организма:
  - † спинномозговая жидкость (СМЖ);
  - † синовиальная жидкость (суставов, сухожилий и др.);

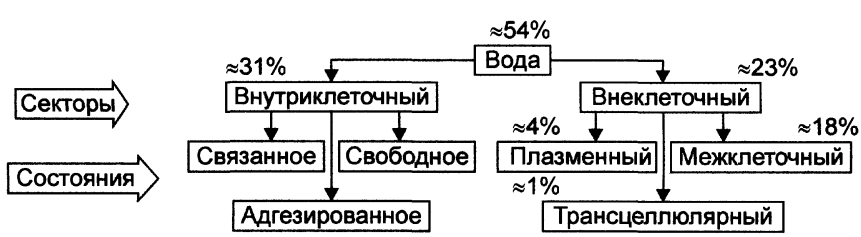


Рис. 11-1. Распределение и состояние воды в секторах организма.

† желудочный и кишечный соки;

† жидкость полости капсулы клубочка и канальцев почек (первичная моча);

† жидкость серозных полостей (плевральной, перикарда, брюшной и др.);

† влага камер глаза.

ВОДНЫЙ БАЛАНС

Водный баланс (табл. 11-2) складывается из трёх процессов:

- поступления воды в организм с пищей и питьём,
- образования воды при обмене веществ (так называемая эндогенная вода),
- выделения воды из организма.

Таблица 11-2. Суточный баланс воды в организме взрослого человека

Поступление, мл	**Выделение**, мл
С твёрдой пищей (1000)	С мочой (1400)
С жидкой пищей (1200)	С потом (600)
Образующаяся в организме (300)	С выдыхаемым воздухом (300)
	С фекальными массами (200)
Всего: 2500	**Всего**: 2500

Изменения или нарушения водного обмена обозначаются как положительный (накопление в организме избытка воды) или отрицательный (дефицит в организме воды) баланс.

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ

Система регуляции обмена воды имеет сложную структуру (рис. 11-2). Адаптивная цель этой системы — поддержание оптимального объёма жидкости в организме. При воздействии патогенных факторов и/или отклонении содержания жидкости и солей в организме эта система устраняет сдвиги или способствует уменьшению их степени. Функция системы регуляции водного обмена тесно связана с системами контроля солевого обмена и осмотического давления.

Система регуляции обмена воды в организме включает центральное, афферентное и эфферентное звенья.

- **Центральное звено системы** контроля обмена воды — центр жажды (водорегулирующий). Его нейроны находятся в основном в переднем отделе гипоталамуса. Этот центр связан с областями коры большого мозга, участвующими в формировании чувства жажды или водного комфорта.
- **Афферентное звено** системы включает чувствительные нервные окончания и нервные волокна от различных органов и тканей организма (слизистой

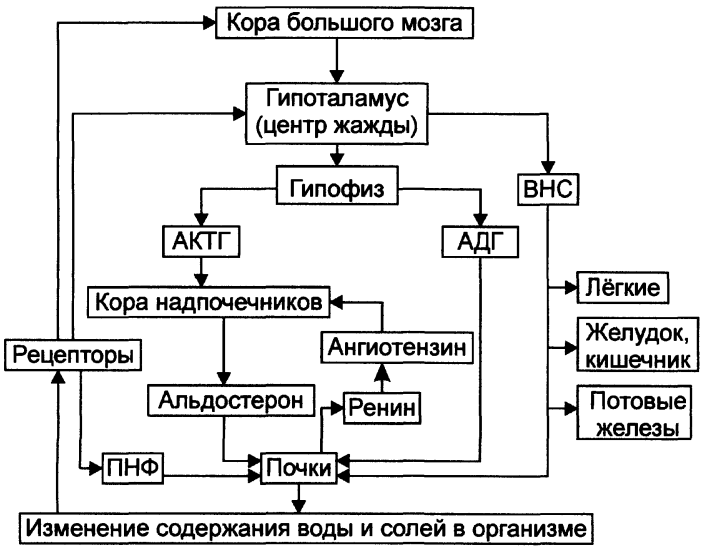


Рис. 11-2. Система регуляции водного обмена организма. ВНС — вегетативная нервная система; ПНФ — предсердный натрийуретический фактор (атриопептин); рецепторы — чувствительные нервные окончания.

оболочки полости рта, сосудистого русла, желудка и кишечника, тканей), дистантные рецепторы (главным образом зрительные и слуховые).

Афферентная импульсация от рецепторов различного типа (хемо-, осмо-. баро-, терморецепторов, возможно, и некоторых других) поступает к нейронам гипоталамуса. Наиболее важное значение при этом имеют:

† увеличение осмоляльности плазмы крови более 280±3 мосм/кг H_2O (нормальный диапазон 270–290 мосм/кг);

† гипогидратация клеток;

† увеличение уровня ангиотензина II.

Регуляторные стимулы от нейронов центра жажды (нервные и гуморальные) адресуются эффекторным структурам.

- **Эфферентное звено** системы регуляции водного обмена включает почки, потовые железы, кишечник, лёгкие. Эти органы в большей (почки) или в меньшей (например, лёгкие) мере обеспечивают устранение отклонений содержания воды, а также солей в организме. Важными регуляторами главного механизма изменения объёма воды в организме — экскреторной функции почек — являются антидиуретический гормон (АДГ), система «ренин–ангиотензин–альдостерон», предсердный натрийуретический фактор (атриопептин), катехоламины, Пг, минералокортикоиды.

При воздействии патогенных факторов и/или отклонении содержания жидкости в организме система регуляции водного обмена, как правило, устраняет эти отклонения или обеспечивает уменьшение их степени. Если же эффективность этой системы недостаточна, развиваются различные варианты нарушений водного обмена.

Типовые нарушения водного баланса

Все разновидности нарушений водного обмена — дисгидрии — подразделяют на гипогидратацию (обезвоживание) и гипергидратацию (гипергидрия), в том числе клинически важную форму гипергидратации — отёк.

Каждая из типовых форм дисгидрии характеризуется по двум важным критериям:

- Осмоляльности внеклеточной жидкости. По этому критерию выделяют три формы дисгидрии:
  - † гипоосмоляльную (осмоляльность плазмы менее 280 мосм/кг H_2O);
  - † гиперосмоляльную (осмоляльность плазмы крови более 300 мосм/кг H_2O);
  - † изоосмоляльную.
- Сектору организма, в котором преимущественно развивается дисгидрия. В соответствии с этим критерием выделяют клеточную, внеклеточную и смешанную (ассоциированную) формы гипо- или гипергидратации.

Гипогидратация

Для всех видов гипогидратации характерен отрицательный водный баланс: преобладание потерь воды над её поступлением в организм.

Причины гипогидратации

Причинами гипогидратации могут быть недостаточное поступление воды в организм и повышенная её потеря.

- Недостаточное поступление воды в организм наиболее часто наблюдается при:
  - † Водном голодании — дефиците введения в организм жидкости с пищей и питьём (например, при вынужденном голодании, невозможности обеспечить нормальный режим питья при стихийных бедствиях или боевых действиях).
  - † Нервно-психических заболеваниях или травмах, снижающих или устраняющих чувство жажды (например, при сотрясении головного мозга; при повреждении нейронов центра жажды в результате кровоизлияния, ишемии, опухолевого роста; при истерии, неврозе).
  - † Соматических болезнях, препятствующих приёму пищи и питью жидкостей (например, при нарушениях глотания, проходимости пищевода, при травме лицевого черепа).
- Повышенная потеря воды организмом наблюдается при:
  - † Длительной полиурии (например, у пациентов с почечной недостаточностью, СД; при неправильном применении диуретиков).

† Желудочно-кишечных расстройствах (например, при длительном обильном слюнотечении, повторной рвоте, хронических поносах), а также при наличии свищей желудка и/или кишечника без эквивалентного возмещения утраченного объёма жидкости.

† Массивной кровопотере (например, в связи с ранением кровеносных сосудов и/или сердца).

† Продолжительном и/или значительном потоотделении (например, в условиях жаркого сухого климата или производственных процессов с повышенной температурой воздуха и сниженной влажностью в помещении). В указанных условиях потери воды могут достигать 10—15 л в сутки.

† Гипертермических состояниях, включая лихорадку. Увеличение температуры тела на 1 °С приводит к выделению 400—500 мл жидкости в сутки с потом. Одновременно возможно увеличение диуреза, развитие рвоты и/или поноса.

† Патологических процессах, вызывающих потерю большого количества лимфы (например, при обширных ожогах, разрушении опухолью лимфатических стволов или ранении их).

Виды гипогидратации

В зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости выделяют три варианта гипогидратации: гипоосмоляльную, гиперосмоляльную и изоосмоляльную.

ГИПООСМОЛЯЛЬНАЯ ГИПОГИДРАТАЦИЯ

При гипоосмоляльной гипогидратации преобладают потери организмом солей по сравнению с потерями воды и снижением осмоляльности внеклеточной жидкости.

Причины

• Гипоальдостеронизм (например, при болезни *Аддисона* или отмене лечения минералокортикоидами). Гипоальдостеронизм сопровождается снижением реабсорбции ионов Na^+ в почках, уменьшением осмоляльности плазмы крови, реабсорбции воды и как следствие — гипогидратацией организма.

• Продолжительное профузное потоотделение с выделением большого количества солей.

• Повторная или неукротимая рвота (например, при отравлениях или беременности), ведущая к потерям Na^+ и K^+.

• Мочеизнурение сахарное (при СД) или несахарное (например, при дефиците АДГ), сочетающееся с экскрецией солей K^+, Na^+, глюкозы, альбуминов.

- Профузные поносы (например, при холере или синдроме мальабсорбции), сопровождающиеся потерей кишечного сока, содержащего K^+, Na^+, Ca^{2+} и другие катионы.
- Неправильное или необоснованное проведение процедур диализа (гемодиализа или перитонеального диализа с низкой осмоляльностью диализирующих растворов). Это приводит к диффузии ионов из плазмы крови в жидкость для диализа.
- Коррекция изоосмоляльной гипогидратации растворами с пониженным содержанием солей. Преимущественная утрата организмом жидкости обусловливает в основном внеклеточную форму гипоосмоляльной гипогидратации. Однако её выраженные и/или длительно протекающие разновидности сопровождаются транспортом жидкости в клетку (по градиенту осмотического давления). В связи с этим одновременно может регистрироваться внутриклеточная гипергидратация (набухание клеток), потенцирующая степень внеклеточной гипогидратации.

Последствия и проявления

- Уменьшение ОЦК.
- Увеличение вязкости крови в связи с уменьшением объёма её плазмы и повышением гематокрита (Ht).
- Расстройства центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции, являющиеся прямым следствием уменьшения ОЦК, повышения вязкости крови, а также гипоперфузии сосудов кровью и характеризующиеся:
  - † снижением ударного и минутного выбросов сердца,
  - † гипоперфузией органов и тканей,
  - † нарушением циркуляции крови в сосудах микроциркуляторного русла.
- Расстройства кислотно-щелочного равновесия:
  - † негазовый выделительный алкалоз (при рвоте желудочным содержимым);
  - † негазовый выделительный ацидоз (при поносах).
- Гипоксия, вызываемая нарушением кровообращения (циркуляторная), потерей крови (гемическая), расстройством перфузии лёгких (респираторная), обмена веществ в тканях (тканевая).
- Сухость слизистых оболочек и кожи, снижение секреции слюны (гипосаливация), уменьшение эластичности и напряжения (тургора) кожи, мышц, западение и мягкость глазных яблок, снижение объёма суточной мочи. Все эти проявления являются результатом гипогидратации организма, уменьшения объёма межклеточной жидкости и ОЦК, снижения перфузионного и гемодинамического давления в артериолах и прекапиллярах.

- Необходимо помнить о возможном отсутствии у пациентов с гипоосмоляльной гипогидратацией чувства жажды вследствие низкой осмоляльности плазмы крови и гипергидратации клеток.

ГИПЕРОСМОЛЯЛЬНАЯ ГИПОГИДРАТАЦИЯ

При гиперосмоляльной гипогидратации преобладают потери организмом жидкости по сравнению с потерями солей. Нарастание осмоляльности межклеточной жидкости приводит к транспорту воды из клеток во внеклеточное пространство. В этих условиях может развиться общая (клеточная и внеклеточная) гипогидратация организма.

Причины

- Недостаточное питьё воды (например, при так называемом сухом голодании с отказом от потребления жидкости; при отсутствии или недостаточности питьевой воды во время боевых действий, стихийных бедствий, аварийных ситуаций).
- Гипертермические состояния (включая лихорадку), сопровождающиеся обильным длительным потоотделением.
- Полиурия (например, при несахарном [почечном] диабете с утратой организмом большого объёма жидкости с малым содержанием осмотически активных веществ: ионов, глюкозы, азотистых соединений; при СД в связи с осмотической полиурией, сочетающейся с высокой гипергликемией).
- Длительная ИВЛ недостаточно увлажнённой газовой смесью.
- Питьё морской воды в условиях гипогидратации организма.
- Парентеральное введение растворов с повышенной осмоляльностью (например, при лечении нарушений КЩР; проведении искусственного питания у пациентов с дистрофией).

Последствия и проявления

- Снижение ОЦК.
- Повышение Ht и как следствие — вязкости крови.
- Системные расстройства кровообращения (центрального, органно-тканевого, микроциркуляторного).
- Нарушения КЩР (чаще ацидоз) в результате нарушений гемодинамики, дыхания и обмена веществ.
- Гипоксия.

Как видно, проявления гиперосмоляльной гипогидратации во многом сходны (но не идентичны) с таковыми при гипоосмоляльной гипогидратации.

Однако значительная гипогидратация клеток и гибель части их при гиперосмоляльной гипогидратации приводят к более тяжёлому её клиническому течению. В связи с этим при гиперосмолярной гипогидратации развиваются и некоторые другие признаки.

- Лихорадка вследствие высвобождения пирогенов из повреждённых клеток.
- Нервно-психические расстройства (психомоторное возбуждение, беспокойство, страх смерти, спутанность и потеря сознания).
- Мучительная, непреодолимая жажда вследствие вне- и внутриклеточной гипогидратации. Это заставляет пациента пить любую жидкость (морскую и другую непригодную для питья воду, нечистоты и т.п.), что ещё более усугубляет его состояние.

Гиперосмолярная гипогидратация развивается быстрее и протекает тяжелее у детей. Это объясняется более высокой интенсивностью выведения из их организма жидкости через почки, кожу и лёгкие в сравнении со взрослыми (при расчёте на единицу поверхности тела).

ИЗООСМОЛЯЛЬНАЯ ГИПОГИДРАТАЦИЯ

При изоосмоляльной гипогидратации происходит примерно эквивалентное уменьшение в организме и воды, и солей.

Причины

- Острая массивная кровопотеря на её начальной стадии (т.е. до развития эффектов экстренных механизмов компенсации).
- Обильная повторная рвота.
- Профузный понос.
- Ожоги большой площади.
- Полиурия, вызванная повышенными дозами мочегонных препаратов.

Последствия и проявления

Последствия и проявления изоосмоляльной гипогидратации обусловлены уменьшением объёма внеклеточной жидкости и как следствие — расстройствами кровообращения.

- Уменьшение ОЦК.
- Повышение вязкости крови.
- Нарушение центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции.
- Расстройства КЩР (например, ацидоз при профузных поносах и острой кровопотере, алкалоз при повторной рвоте).

- Гипоксия (особенно после массивной кровопотери).

Быстрое включение компенсаторных механизмов, как правило, устраняет или существенно уменьшает степень гипогидратации и выраженность её проявлений.

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ГИПОГИДРАТАЦИИ

К общим механизмы компенсации обезвоживания относятся активация нейронов центра жажды гипоталамуса и активация системы «ренин–ангиотензин–альдостерон». В первом случае происходит увеличение выброса в кровь АДГ (вазопрессин) и уменьшение диуреза. Во втором случае минералокортикоид альдостерон увеличивает почечную реабсорбцию Na^+, что приводит к задержке воды в организме.

Жажда

Ощущение жажды формируется при дефиците уже 1–2% воды. Оно существенно усиливается при гипернатриемии (гиперосмоляльности). Дефицит 2,5–4 л воды вызывает тягостное, мучительное ощущение жажды. Это ощущение заставляет иногда принимать заведомо непригодную для питья жидкость (например, морскую или грязную воду), что ещё более утяжеляет состояние организма.

Причины жажды

- Повышение осмоляльности внеклеточной жидкости (главным образом плазмы крови более 285 мосм/кг H_2O).
- Снижение содержания воды в клетках.
- Уменьшение уровня ангиотензина II в плазме крови, что непосредственно стимулирует нейроны центра жажды.

Уменьшение или устранение гипогидратации достигается путём повышения потребления воды (если это возможно в конкретной ситуации) и постепенного устранения или уменьшения её дефицита в организме.

Система «ренин–ангиотензин–альдостерон»

Схема функционирования системы «ренин–ангиотензин–альдостерон» приведена на рис. 11-3, а её механизмы рассмотрены также в статьях «Альдостерон» и «Система ренин-ангиотензин-альдостероновая» в приложении «Справочник терминов».

Антидиуретический гормон

Активация синтеза АДГ (вазопрессин) в нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса и его выделение в кровь из задней доли гипо-

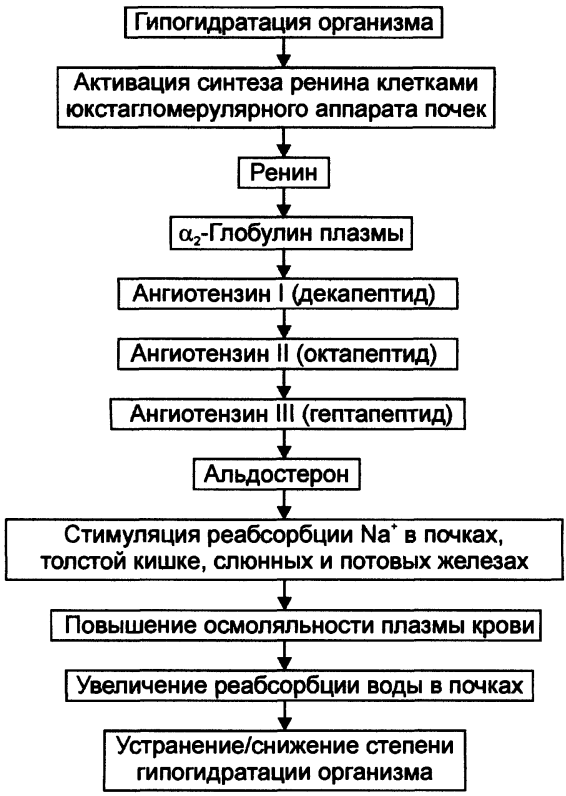


Рис. 11-3. Эффекты активации системы «ренин–ангиотензин–альдостерон» при гипогидратации организма.

физа приводят к уменьшению диуреза и к сосудосуживающим эффектам. Эффекты АДГ приведены на рис. 11-4, а также рассмотрены в статьях «Аквапорины» и «Вазопрессин» (см. приложение «Справочник терминов»).

Компенсаторные реакции эффективны при лёгкой степени гипогидратации организма, когда дефицит воды не превышает 5% от нормы. При более тяжёлых степенях гипогидратации необходимо оказание специализированной врачебной помощи.

ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ ГИПОГИДРАТАЦИИ

Терапия различных видов гипогидратации организма базируется на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

- Этиотропный принцип предусматривает устранение или уменьшение выраженности и длительности действия причинного фактора. Эта терапия индивидуальна у каждого пациента.
- Патогенетический принцип подразумевает:

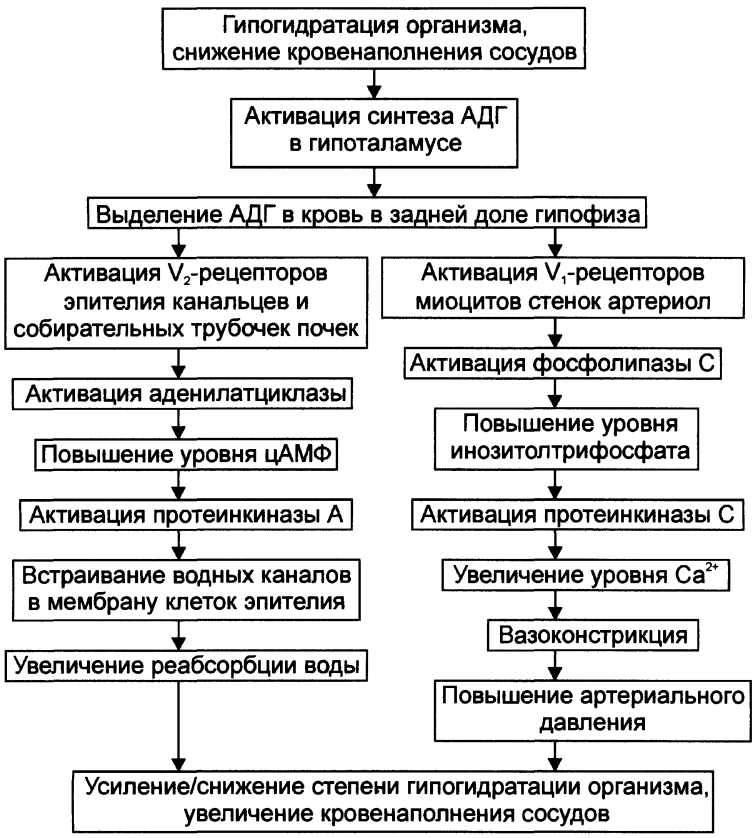


Рис. 11-4. Эффекты АДГ при гипогидратации организма.

† Устранение дефицита воды в организме, что достигается введением недостающего объёма жидкости.

† Уменьшение степени дисбаланса ионов. При этом предварительно исследуют их концентрацию в плазме крови, а также осмоляльность. С учётом этого готовят (или подбирают готовую) жидкость, содержащую нужное количество ионов.

† Ликвидацию сдвигов КЩР (см. главу 13 «Нарушения кислотно-щелочного равновесия»).

† Нормализацию центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции. Конкретные мероприятия при этом в значительной мере определяются степенью расстройств кровообращения, основной патологией, выраженностью гипоксии и её последствий.

• Симптоматический принцип имеет целью устранение или уменьшение выраженности симптомов, усугубляющих состояние гипогидратации. Применяют обезболивающие и седативные препараты, ЛС, устраняющие головную боль, кардиотропные средства. Конкретные лечебные мероприятия должны носить строго индивидуализированный характер.

Гипергидратация

Для гипергидратации характерен положительный водный баланс: преобладание поступления воды в организм по сравнению с её экскрецией и потерями. В зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости различают гипоосмоляльную, гиперосмоляльную и изоосмоляльную гипергидратацию.

ГИПООСМОЛЯЛЬНАЯ ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ

Гипоосмоляльная гипергидратация характеризуется избытком в организме внеклеточной жидкости со сниженной осмоляльностью. Для гипоосмоляльной гипергидратации характерно увеличение объёма жидкости как во вне- так и во внутриклеточном секторе, так как избыток внеклеточной жидкости по градиенту осмотического и онкотического давления поступает в клетки.

Причины

- Избыточное введение в организм жидкостей с пониженным содержанием в них солей или их отсутствием. Наиболее часто это наблюдается при многократном энтеральном введении в организм воды. Это состояние обозначают как «водное отравление». Такая ситуация может наблюдаться при некоторых нервно-психических расстройствах, когда пациенты многократно потребляют большое количество воды или напитков, при введении воды в ЖКТ через зонд либо фистулу (например, с целью промывания желудка или кишечника). Развитие «водного отравления» облегчается при пониженной экскреторной функции почек.
- Повышенное содержание в крови АДГ в связи с его гиперпродукцией в гипоталамусе (например, при синдроме *Пархона*).
- Почечная недостаточность (со значительным снижением экскреторной функции почек).
- Выраженная недостаточность кровообращения с развитием отёков.

Последствия и проявления

- Увеличение ОЦК (гиперволемия) и гемодилюция.

  Гиперволемия и гемодилюция обусловлены транспортом воды в сосудистое русло в связи с более высоким осмотическим и онкотическим давлением крови в сравнении с межклеточной жидкостью.
- Полиурия — повышенное выделение мочи в связи с увеличением фильтрационного давления в почечных тельцах. Полиурия может отсутствовать на гипо- или анурической стадии почечной недостаточности.
- Гемолиз эритроцитов.

- Появление в плазме крови внутриклеточных компонентов (например, ферментов и других макромолекул) в связи с повреждением и разрушением клеток различных тканей и органов.
- Рвота и диарея вследствие интоксикация организма (в связи с высвобождением из повреждённых и разрушенных клеток избытка ионов, продуктов метаболизма, ферментов и других веществ).
- Психоневрологические расстройства: вялость, апатия, нарушения сознания, нередко судороги. Указанные расстройства являются результатом повреждения клеток головного мозга в связи с их набуханием.
- Гипоосмоляльный синдром. Развивается при снижении осмоляльности плазмы крови до 280 мосм/кг H_2O и ниже, как правило, в результате гипонатриемии (этот синдром может наблюдаться как при гипо- так и при гипергидратации организма).

  Причины развития синдрома:

  † Гипоальдостеронизм, развивающийся при снижении выработки альдостерона корой надпочечников или чувствительности к нему рецепторов канальцев почек. И в том, и в другом случае уровень Na^+ в организме понижен.

  † Значительная потеря организмом натрия (например, при интенсивном потоотделении, рвоте, диарее).

  † Гемодилюция жидкостями со сниженным (по сравнению с необходимым) содержанием Na^+ (например, при избыточном введении в организм растворов с низкой концентрацией Na^+ при проведении дезинтоксикации организма. Это возможно при отсутствии текущего контроля содержания ионов и осмоляльности плазмы крови у пациента). Падение осмоляльности плазмы крови ниже 250 мосм/кг H_2O чревато развитием необратимых изменений в организме и его гибелью.

ГИПЕРОСМОЛЯЛЬНАЯ ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ

Гиперосмоляльная гипергидратация характеризуется повышенной осмоляльностью внеклеточной жидкости, превышающей таковую в клетках.

Причины

- Вынужденное питьё морской воды. Наблюдается, как правило, при длительном отсутствии пресной воды (например, при катастрофах на морях и океанах, при падении в них летательных аппаратов).
- Введение в организм растворов с повышенным содержанием солей без контроля их содержания в плазме крови (например, при проведении лечебных мероприятий у пациентов с изо- или гипоосмоляльной гипогидратацией, при расстройствах КЩР).
- Гиперальдостеронизм, приводящий к избыточной реабсорбции в почках Na^+.

• Почечная недостаточность, сопровождающаяся снижением экскреции солей (например, при почечных тубуло- и/или ферментопатиях).

Указанные (и некоторые другие) причины обусловливают возрастание объёма и осмоляльности внеклеточной жидкости. Последнее ведёт к гипогидратации клеток (в результате выхода жидкости из них во внеклеточное пространство по градиенту осмотического давления). Таким образом, развивается смешанная (ассоциированная) дисгидрия: внеклеточная гипергидратация и внутриклеточная гипогидратация.

Последствия и проявления

• Гиперволемия.

• Увеличение ОЦК.

• Повышение сердечного выброса, сменяющееся его снижением в случае развития сердечной недостаточности.

• Возрастание АД.

• Увеличение центрального венозного давления крови.

Все указанные выше признаки гиперосмолярной гипергидратации являются следствием увеличения объёма плазмы крови.

• Отёк мозга.

• Отёк лёгких.

Два последних проявления развиваются в результате внутриклеточной гипергидратации, а также увеличения объёма межклеточной жидкости (отёка) в связи с сердечной недостаточностью.

• Гипоксия, вызванная развитием сердечной недостаточности, нарушением кровообращения и дыхания.

• Нервно-психические расстройства, обусловленные повреждением мозга в связи с его отёком, нарастающей гипоксией и интоксикацией организма.

• Сильная жажда, развивающаяся в связи с гиперосмоляльностью плазмы крови и гипогидратацией клеток. Дополнительное поступление воды в организм в этих условиях усугубляет тяжесть состояния пациента.

• Гиперосмолярный синдром. Наблюдается при возрастании осмоляльности плазмы крови (чаще всего за счёт избытка Na^+ и/или глюкозы) свыше 300 мосм/кг H_2O (как при гипер- так и при гипогидратации организма). При этом выявляются признаки гипогидратации клеток.

Наиболее частые причины развития синдрома:

† Гиперальдостеронизм (как первичный, например при опухолях коры надпочечников, так и вторичный, например при почечной гипертензии, гипокалиемии, сердечной недостаточности).

† Почечная недостаточность (например, на фоне диффузного гломерулонефрита) с нарушением экскреции Na^+, K^+ и некоторых других.

† Избыточное употребление солей натрия с пищей.

† Длительный приём препаратов минерало- или глюкокортикоидов.

† Сахарный диабет (сопровождающийся гиперосмией за счёт гипернатриемии и гипергликемии).

ИЗООСМОЛЯЛЬНАЯ ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ

Изоосмоляльная гипергидратация характеризуется увеличением объёма внеклеточной жидкости с нормальной осмоляльностью.

Причины

- Вливание больших количеств изотонических растворов (например, хлорида натрия, калия, гидрокарбоната натрия).
- Недостаточность кровообращения, приводящая к увеличению объёма внеклеточной жидкости в результате:
  - † увеличения гемодинамического и фильтрационного давления в артериолах и прекапиллярах;
  - † снижения эффективности реабсорбции жидкости в посткапиллярах и венулах.
- Повышение проницаемости стенок микрососудов, что облегчает фильтрацию жидкости в прекапиллярных артериолах (например, при интоксикациях, некоторых инфекциях, токсикозе беременных).
- Гипопротеинемия, при которой жидкость по градиенту онкотического давления транспортируется из сосудистого русла в межклеточное пространство (например, при общем или белковом голодании, печёночной недостаточности, нефротическом синдроме).
- Хронический лимфостаз, при котором наблюдается торможение оттока межклеточной жидкости в лимфатические сосуды.

Названные и некоторые другие факторы вызывают увеличение ОЦК и межклеточной жидкости. Развивающаяся гипергидратация может быстро устраняться при условии оптимального состояния системы регуляции водного обмена.

Последствия и проявления

- Увеличение объёма крови: её общей и циркулирующей фракций (олигоцитемическая гиперволемия).
- Повышение АД, обусловленное гиперволемией, увеличением сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления.

- Развитие сердечной недостаточности, особенно при длительной гиперволемии. Последняя вызывает перегрузку сердца (как объёмом крови, так и повышенным сосудистым сопротивлением).
- Формирование отёков. В основе их развития лежат гемо- и лимфодинамический, мембраногенный и онкотический факторы. Развитие отёка может существенно осложнить состояние пациента, если отёк формируется в лёгких или мозге.

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

Общим механизмом компенсации гипергидратации в первую очередь является стимуляция диуреза, достигаемая разными путями, в том числе снижением синтеза и секреции вазопрессина (АДГ). Реакции компенсации, активирующиеся при гипергидратации, дееспособны обычно в условиях лёгкой и умеренной гипергидратации. При её выраженных вариантах требуется проведение энергичных врачебных мероприятий.

ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

Лечение разных вариантов гипергидратации основывается на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

- Этиотропный принцип — ведущий в большинстве случаев гипергидратации — заключается в устранении или снижении выраженности и длительности действия причинного фактора (например, избыточного введения жидкости в организм, почечной недостаточности, эндокринных расстройств, недостаточности кровообращения) и во многих случаях ликвидирует признаки гипергидратации организма.
- Патогенетический принцип предусматривает разрыв основных звеньев патогенеза гипергидратации. С этой целью:
  - † Устраняют избыток жидкости в организме. Для этого чаще всего применяют диуретики различного механизма действия.
  - † Ликвидируют или уменьшают степень нарушения баланса ионов. Это делают с учётом данных о содержании ионов в плазме крови пациента, а также её осмоляльности. На основании этого вводят жидкости, содержащие необходимое количество конкретных ионов.
  - † Нормализуют кровообращение путём оптимизации работы сердца, тонуса сосудов, объёма и реологических свойств крови. С этой целью используют кардиотропные и вазоактивные препараты, плазму крови или плазмозаменители.
- Симптоматическое лечение направлено на ликвидацию изменений в организме, обусловливающих увеличение тяжести гипергидратации (например, отёка лёгких, мозга, сердечных аритмий, приступов стенокардии, гипертензивных реакций).

Отёк

Отёк — одна из наиболее частых форм гипергидратации.

ОТЁК —
типовая форма нарушения водного баланса организма, характеризующаяся накоплением избытка жидкости в межклеточном пространстве и/или полостях тела.

Виды отёчной жидкости

Отёчная жидкость может иметь различный состав и консистенцию. Она может быть в виде:

- Транссудата — бедной белком (менее 2%) жидкости.
- Экссудата — богатой белком (более 3%, иногда до 7–8%) жидкости, часто содержащей форменные элементы крови.
- Слизи, представляющей собой смесь из воды и коллоидов межуточной ткани, содержащих гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты. Этот вид отёка называют слизистым, или микседемой. Микседема развивается при дефиците в организме йодсодержащих гормонов щитовидной железы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОТЁКОВ

Отёки классифицируют в зависимости от их локализации, распространённости, скорости развития и по основному патогенетическому фактору развития отёка.

- В зависимости от местоположения отёка различают анасарку и водянки.
  - † Анасарка — отёк подкожной клетчатки.
  - † Водянка — отёк полости тела (скопление в ней транссудата).
    - ‡ Асцит — скопление избытка транссудата в брюшной полости.
    - ‡ Гидроторакс — накопление транссудата в грудной полости.
    - ‡ Гидроперикард — избыток жидкости в полости околосердечной сумки.
    - ‡ Гидроцеле — накопление транссудата между листками серозной оболочки яичка.
    - ‡ Гидроцефалия — избыток жидкости в желудочках мозга (внутренняя водянка мозга) и/или между мозгом и черепом — в субарахноидальном или субдуральном пространстве (внешняя водянка мозга).
- В зависимости от распространённости различают местный и общий отёки.
  - † Местный (например, в ткани или органе в месте развития воспаления или аллергической реакции).

† Общий — накопление избытка жидкости во всех органах и тканях (например, гипопротеинемические отёки при печёночной недостаточности или нефротическом синдроме).

• В зависимости от скорости развития отёка говорят о молниеносном и остром развитии или хроническом течении отёка.

† Молниеносный отёк развивается в течение нескольких секунд после воздействия (например, после укуса насекомых или змей).

† Острый отёк развивается обычно в пределах часа после действия причинного фактора (например, отёк лёгких при остром инфаркте миокарда).

† Хронический отёк формируется в течение нескольких суток или недель (например, нефротический, отёк при голодании).

• В зависимости от основного патогенетического фактора различают гидродинамический, лимфогенный, онкотический, осмотический и мембраногенный отёки.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОТЁКА

Гидродинамический фактор

Гидродинамический (гемодинамический, гидростатический, механический) фактор характеризуется увеличением эффективного гидростатического давления.

• **Причины** активации гемодинамического отёка приведены на рис. 11-5.

† Повышение венозного давления.

‡ Общевенозное давление повышается при недостаточности сердца в связи со снижением его сократительной и насосной функций.

‡ Местное венозное давление повышается при обтурации венозных сосудов (например, тромбом или эмболом) и при сдавления вен и/или венул (например, опухолью, рубцом, отёчной тканью).

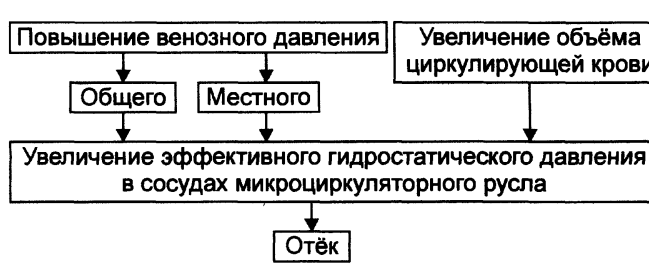


Рис. 11-5. Причины включения гидродинамического фактора развития отёка.

† Увеличение ОЦК (например, при гиперволемии, полицитемии, водном отравлении).

• **Механизмы** реализации гидродинамического фактора приведены на рис. 11-6.

† Торможение резорбции интерстициальной жидкости в посткапиллярах и венулах в результате повышения эффективного гидростатического давления — разницы между гидростатическим давлением межклеточной жидкости (оно ниже атмосферного и равно в среднем 7 мм рт.ст.) и гидростатическим давлением крови в микрососудах. В норме эффективное гидростатическое давление составляет в артериальной части микрососудов 36–38 мм рт.ст., а в венозной — 14–16 мм рт.ст.

‡ Резорбция жидкости в венозной части капилляра потенцируется эффективной онкотической всасывающей силой крови. Она равна 19–22 мм рт.ст. и является разницей онкотического давления крови (25–28 мм рт.ст.) и интерстициальной жидкости (около 6 мм рт.ст.).

‡ Там, где эффективное гидростатическое давление больше эффективной онкотической всасывающей силы крови, осуществляется фильтрация воды в межклеточное пространство (в норме это происходит в артериолах и прекапиллярах); в микрососудах, где эффективное гидростатическое давление меньше эффективной онкотической всасывающей силы крови, происходит резорбция жидкости из интерстиция в просвет микрососуда (в норме — в посткапиллярах и венулах).

‡ При различных формах патологии эффективное гидростатическое давление может увеличиваться. В связи с этим тормозится резорбция интерстициальной жидкости в венозной части капилляра: в межклеточном пространстве накапливается вода — развивается отёк.

† Увеличение фильтрации крови в артериальной части капилляра вследствие повышения эффективного гидростатического (следовательно, фильтрационного) давления. Как правило, этот механизм активируется при значительном возрастании ОЦК и/или АД.

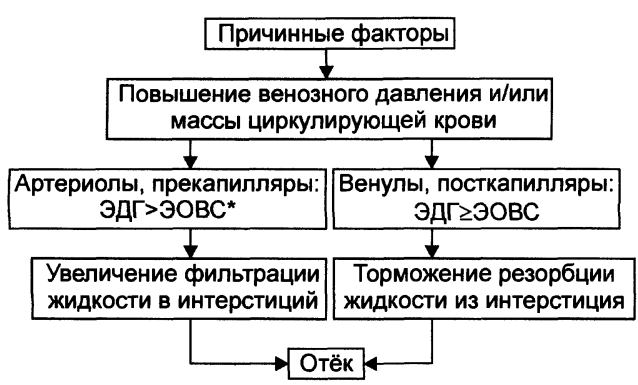


Рис. 11-6. Механизмы реализации гидродинамического фактора развития отёка. ЭДГ>ЭОВС — эффективное гидростатическое давление больше эффективной онкотической всасывающей силы.

† Снижение тургора тканей. Тургор характеризует напряжённость, эластичность ткани. Он определяет степень её механического сопротивления давлению. Уменьшение тургора является важным фактором, потенцирующим механизм фильтрации жидкости из сосуда в ткань.

Причины снижения тургора ткани:

‡ Уменьшение содержания коллагеновых волокон (например, по мере старения организма, при кахексии, длительном общем голодании).

‡ Увеличение активности гиалуронидазы. Под её влиянием разрушаются кислые гликозаминогликаны. Это повышает рыхлость соединительной ткани и способность её вмещать больший объём жидкости при сравнительно небольшом увеличении эффективного гидростатического давления.

Лимфогенный фактор

Лимфогенный (лимфатический) фактор характеризуется затруднением оттока лимфы от тканей вследствие либо механического препятствия, либо избыточного образования лимфы.

• **Причины** включения лимфогенного фактора перечислены на рис. 11-7.

† Врождённая гипоплазия лимфатических сосудов и узлов.

† Сдавление лимфатических сосудов (например, опухолью, рубцом, гипертрофированным соседним органом).

† Эмболия лимфатических сосудов (например, клетками опухоли, фрагментами тромба, паразитами, последнее нередко наблюдается при попадании в лимфатические сосуды филярий).

† Опухоль лимфоузла (например, лимфома или лимфосаркома), а также метастазы опухолей других тканей.

† Повышение центрального венозного давления (например, при сердечной недостаточности или увеличении внутригрудного давления).

† Спазм стенок лимфатических сосудов (например, при активации симпатико-адреналовых влияний при стрессе, неврозе; выбросе избытка катехоламинов при феохромоцитоме).

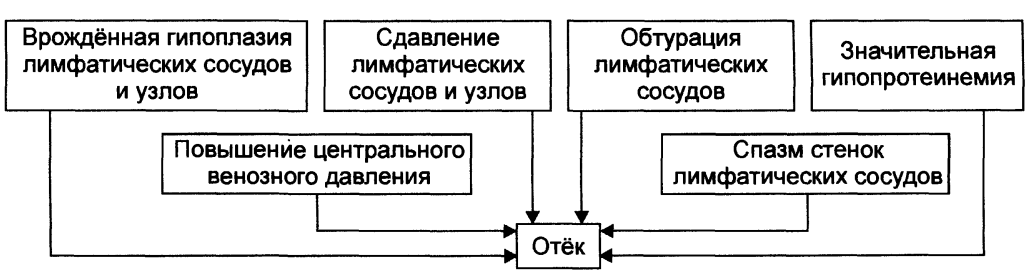


Рис. 11-7. Причины включения лимфогенного фактора развития отёка.

† Значительная гипопротеинемия (менее 35–40 г/л при норме 65–85 г/л). Это является результатом возрастания тока жидкости из сосудов в интерстициальное пространство по градиенту онкотического давления. Вследствие этого значительно повышается образование лимфы в тканях.

• **Механизмы** реализации лимфогенного патогенетического фактора развития отёка (рис. 11-8) различны при динамической и механической лимфатической недостаточности.

† Динамическая лимфатическая недостаточность.

Этот механизм развития отёка является результатом значительного возрастания лимфообразования. При этом лимфатические сосуды не способны транспортировать в общий кровоток существенно увеличенный объём лимфы. Подобная картина может наблюдаться при гипопротеинемии у пациентов с нефротическим синдромом или печёночной недостаточности.

† Механическая лимфатическая недостаточность. Она является следствием механического препятствия оттоку лимфы по сосудам в результате их сдавления или обтурации. В подобных ситуациях может развиться значительный отёк ткани с увеличением её размеров и массы. Формирование такого отёка на нижних конечностях обозначают как слоновость. При слоновости нога может достигать огромных размеров и массы (до 40–50 кг). Такой же механизм может лежать в основе отёка верхних конечностей, половых органов и других регионов тела, часто обширных.

Существенно, что при лимфогенных отёках в тканях накапливается жидкость, богатая белком (до 3–4 г%), а также наблюдается избыточное образование коллагеновых волокон и других элементов соединительной ткани, что деформирует органы и ткани.

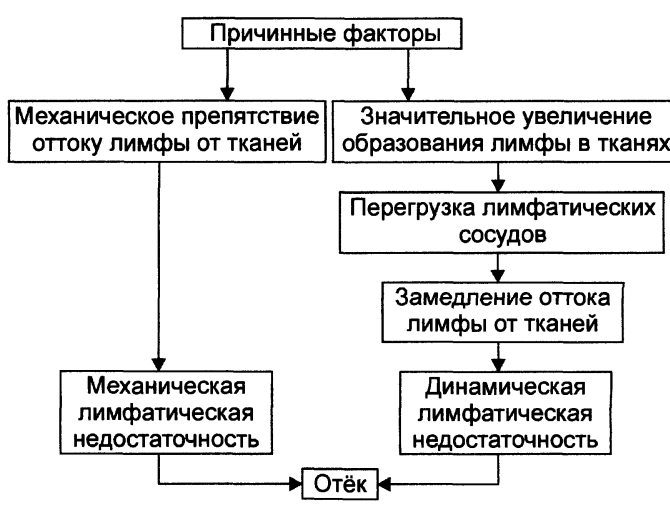


Рис. 11-8. Механизм реализации лимфогенного фактора развития отёка.

Онкотический фактор

Для онкотического (гипоальбуминемического, гипопротеинемического) фактора развития отёка характерно снижение онкотического давления крови и/или увеличение его в межклеточной жидкости.

• **Причины** включения онкотического фактора представлены на рис. 11-9.

† **Снижающие онкотическое давление крови в результате гипопротеинемии**. Гипопротеинемия (в основном за счёт гипоальбуминемии; альбумины примерно в 2,5 раза более гидрофильны, чем глобулины) наиболее часто является следствием:

‡ Недостаточности поступления белков в организм при:

§ общем или белковом голодании;

§ нарушении полостного и/или мембранного пищеварения (например, при резекции фрагментов кишечника, дисбактериозе, синдромах мальабсорбции).

‡ Снижения синтеза альбуминов в печени (например, при воздействии на неё гепатотропных ядов, выраженном циррозе).

‡ Избыточной потери белка организмом (например, с мочой при нефротическом синдроме, с плазмой крови при обширных ожогах, с калом при расстройстве пищеварения в желудке и кишечнике).

Вышеназванные факторы вызывают снижение содержания альбуминов.

† **Повышающие онкотическое давление интерстициальной жидкости**. Эти причины имеют в основном регионарное значение и вызывают или потенцируют развитие местных отёков. Гиперонкия интерстициальной жидкости является результатом:

‡ Избыточного транспорта белков плазмы крови в межклеточное пространство. Обычно это обусловлено повышением проницаемости стенок микрососудов при:

§ развитии воспаления или местных аллергических реакций (под влиянием медиаторов воспаления и аллергии, например кининов, гистамина, серотонина);

Рис. 11-9. Причины включения онкотического фактора развития отёка.

§ действии некоторых химических веществ (например, хлора, фосгена, люизита);

§ попадании в ткань ядов насекомых и пресмыкающихся;

§ воздействии ядов микробов (например, возбудителей дифтерии или сибирской язвы).

‡ Выхода в межклеточную жидкость белков клеток при их повреждении или разрушении (например, в очаге воспаления, при ишемии, аллергической реакции).

‡ Увеличения гидрофильности белковых мицелл интерстициальной жидкости. Это может быть при:

§ накоплении в интерстиции избытка некоторых ионов (например, H^+, K^+, Na^+);

§ дефиците в межклеточном пространстве ионов Ca^{2+};

§ избытке БАВ (например, гистамина и серотонина);

§ дефицита йодсодержащих тиреоидных гормонов.

• **Механизм** реализации онкотического фактора (рис. 11-10) заключается в уменьшении эффективной онкотической всасывающей силы (как следствие гипопротеинемии и/или гиперонкии ткани). В результате возрастает объём фильтрации воды из микрососудов в интерстициальную жидкость по градиенту онкотического давления и уменьшается резорбция жидкости из межклеточного пространства в посткапиллярах и венулах.

Рис. 11-10. Механизм реализации онкотического фактора развития отёка.

Осмотический фактор

Осмотический фактор развития отёка заключается либо в повышении осмоляльности интерстициальной жидкости, либо в снижении осмоляльности плазмы крови, либо в сочетании того и другого.

• **Причины** включения осмотического фактора отёка представлены на рис. 11-11.

† Факторы, снижающие осмотическое давление крови.

‡ Парентеральное введение больших объёмов растворов, содержащих соли в недостаточном количестве. В реальной клинической практике это встре-

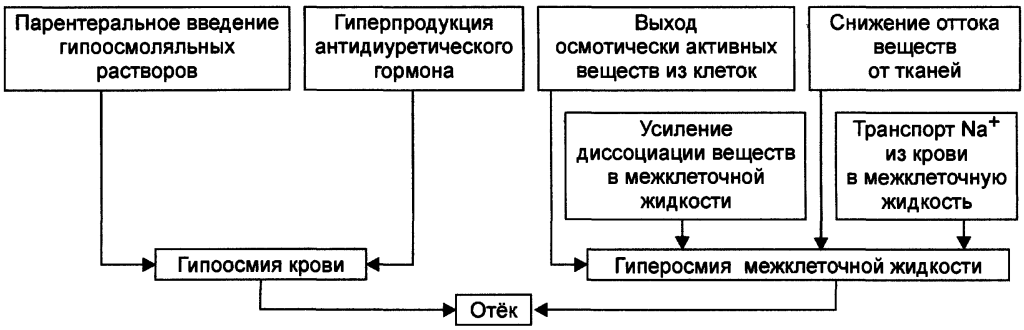


Рис. 11-11. Причины включения осмотического фактора отёка.

чается чрезвычайно редко (являясь следствием врачебной ошибки, например, при проведении мероприятий по устранению гипогидратации организма или отклонений показателей КЩР). Даже в этих случаях избыточная жидкость быстро выводится почками при условии нормальной их экскреторной функции.

‡ Гиперпродукция АДГ. Может наблюдаться при повышении внутричерепного давления, повреждении структур гипоталамуса (особенно нейронов его супраоптических ядер), после энцефалитов. Повышение в связи с этим продукции АДГ в гипоталамусе и его уровня в крови стимулирует избыточную реабсорбцию воды в почках. Однако и в данном случае, как правило, в почках повышена и реабсорбция Na^+, что препятствует развитию гипоосмии крови.

† Факторы, повышающие осмоляльность интерстициальной жидкости.

‡ Выход из повреждённых или разрушенных клеток осмотически высокоактивных веществ (например, ионов Na^+, K^+, Ca^{2+}, глюкозы, МК, азотистых соединений).

‡ Повышение диссоциации в интерстициальной жидкости солей и органических соединений (например, в условиях гипоксии или ацидоза).

‡ Снижение оттока осмотически активных веществ (ионов, органических и неорганических соединений) от тканей в результате расстройств микроциркуляции. Обычно это наблюдается при замедлении оттока крови по венулам.

‡ Транспорт Na^+ из плазмы крови в интерстициальную жидкость. Это может наблюдаться, например, при гиперальдостеронизме, когда ионы Na^+ перемещаются из крови в межклеточное пространство по градиенту концентрации. Если это сочетается с торможением эффектов альдостерона в клетках (заключающихся в активации переноса в них Na^+ из межклеточной жидкости), то осмотическое давление в интерстиции может значимо повыситься (например, в условиях гипоксии, ишемии или венозной гиперемии тканей).

• **Механизм** реализации осмотического фактора развития отёка (рис. 11-12) заключается в избыточном транспорте воды из клеток и сосудов микроциркуляторного русла в межклеточную жидкость по градиенту осмотического давления (более высокого в интерстиции). Данный механизм включается как компонент патогенеза при сердечном, почечном (нефритическом), печёночном и других отёках. При указанных видах отёков обнаруживается увеличение объёма внеклеточной жидкости.

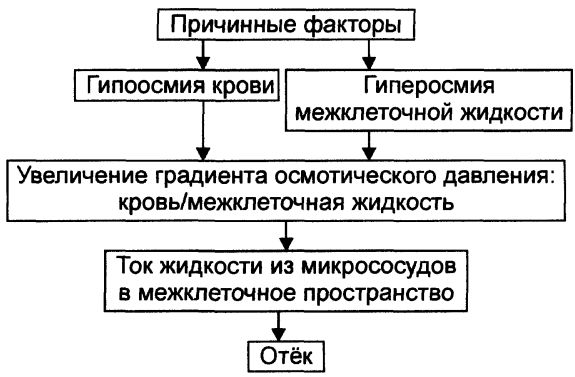


Рис. 11-12. Механизм осмотического фактора отёка.

Мембраногенный фактор

Мембраногенный фактор характеризуется существенным повышением проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла для воды, мелко- и крупномолекулярных веществ (наибольшее значение среди последних имеют белки).

• **Причины** повышения проницаемости стенок микрососудов перечислены на рис. 11-13.

† Ацидоз. В условиях значительного увеличения концентрации ионов H^+ возрастает неферментный («кислотный») гидролиз основного вещества базальной мембраны сосудистой стенки. Это и приводит к её разрыхлению и как следствие — к возрастанию проницаемости.

† Повышение активности гидролитических ферментов в стенке микрососудов и/или прилегающих к ним тканях. Это интенсифицирует процесс фер-

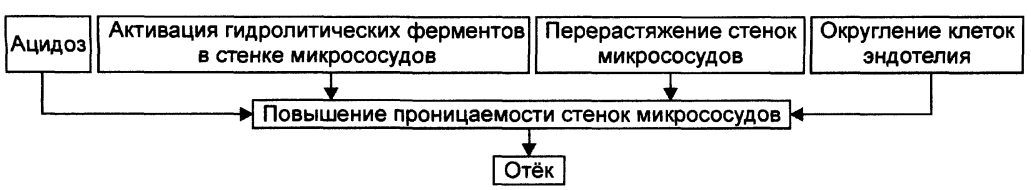


Рис. 11-13. Причины включения мембраногенного фактора развития отёка.

ментативного гидролиза гликозаминогликанов, а также волокнистых структур сосудистой стенки. Такая картина наблюдается при выраженной гипоксии, ацидозе, при воздействии так называемых лабилизаторов лизосом (например, лизофосфолипидов, продуктов липопероксидации, протеолитических ферментов).

† Перерастяжение стенок микрососудов. Это наблюдается при:

‡ Развитии артериальной гиперемии нейромиопаралитического типа (т.е. в условиях длительного снижения нейрогенного и мышечного тонуса артериол и прекапилляров).

‡ Венозной гиперемии и лимфостазе.

• **Механизмы** реализации мембраногенного фактора развития отёка (рис. 11-14).

† Облегчение фильтрации воды. В связи с этим увеличивается выход жидкости из крови и лимфы в интерстициальное пространство. Однако этот механизм может быть сбалансирован повышением реабсорбции воды в венозном отделе капилляров в связи с истончением их стенок.

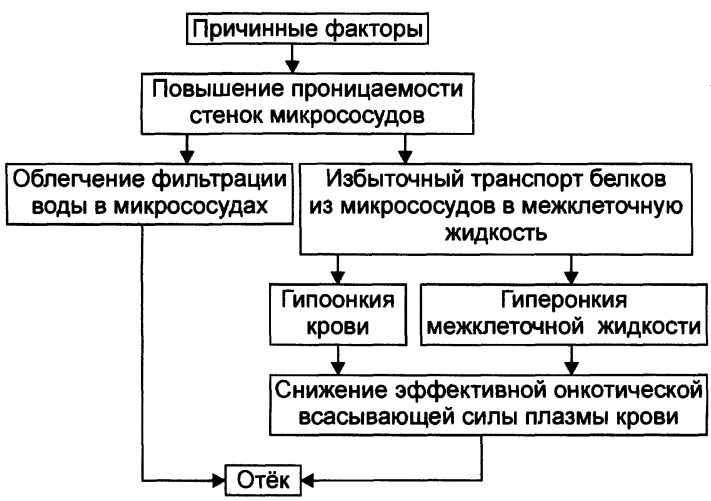


Рис. 11-14. Механизм реализации мембраногенного фактора развития отёка.

† Увеличение выхода молекул белка из микрососудов в межклеточную жидкость. Это ведёт к снижению онкотического давления плазмы крови и лимфы и одновременно к развитию гиперонкии межклеточной жидкости. В условиях повышенной проницаемости стенок микрососудов жидкость из них интенсивно поступает в межклеточное пространство по градиенту онкотического давления. Именно такой механизм (помимо других) лежит в основе развития отёка тканей при их воспалении, местных аллергических реакциях, укусах насекомых и змей, действии некоторых отравляющих веществ, чистого кислорода, особенно при избыточном атмосферном давлении.

Многофакторность

В клинической практике, как правило, не встречаются отёки, развивающиеся на основе только одного из описанных выше патогенетических факторов (иначе говоря, нет монопатогенетических отёков). В связи с этим в каждом конкретном случае при наличии отёка выделяют: 1) инициальный (стартовый, первичный) патогенетический фактор у данного пациента и 2) патогенетические факторы, включающиеся в процессе развития отёка вторично.

ОТЁКИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Патогенез отёков при сердечной недостаточности представлен на рис. 11-15.

- **Причина**: сердечная недостаточность (состояние, при котором сердце не обеспечивает потребности органов и тканей в кровоснабжении, адекватном их функции и уровню пластических процессов) . Она характеризуется:
  - † меньшей (по сравнению с потребной) величиной сердечного выброса;
  - † первично циркуляторной гипоксией.
- **Инициальный патогенетический фактор** — гидродинамический.
  - † Причины включения гидродинамического фактора:
    - ‡ Системное повышение венозного давления в связи со снижением сократительной функции сердца.
    - ‡ Увеличение ОЦК. Это наблюдается при хронической сердечной недостаточности, закономерно сопровождающейся развитием циркуляторной гипоксии — при хронической гипоксии наблюдается эритроцитоз и как следствие — увеличение ОЦК (подробнее см. в главе 15 «Гипоксия»).

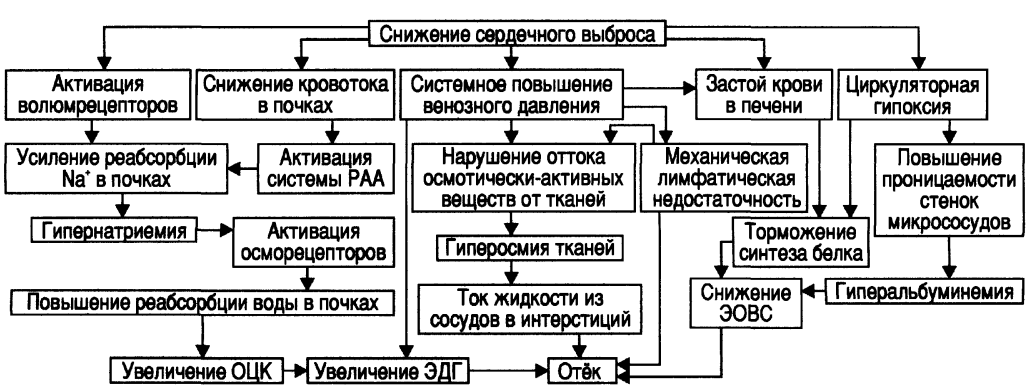


Рис. 11-15. Патогенез отёка при сердечной недостаточности. РАА — система «ренин–ангиотензин–альдостерон»; ЭДГ — эффективное гидростатическое давление; ЭОВС — эффективная онкотическая всасывающая сила.

† Механизмы реализации:

‡ Торможение резорбции жидкости из межклеточного пространства в венозной части капилляров. Это является результатом повышения в них венозного давления и как следствие — эффективного гидростатического давления.

‡ Увеличение фильтрации жидкости в артериальной части капилляров. Последнее обусловлено повышением в артериальном участке микрососудистого русла эффективного гидродинамического давления в связи с возрастанием (за счёт эритроцитоза в условиях гипоксии) ОЦК.

• **Последовательность включения и значимость других патогенетических факторов** отёка в каждом конкретном случае могут быть различными в зависимости от динамики расстройств кровообращения и их последствий. В любом случае патогенез сердечного отёка включает рассмотренные ниже звенья.

† Активация барорецепторов в стенке кровеносных сосудов.

‡ Причина: уменьшение сердечного выброса и ОЦК.

‡ Механизмы реализации:

§ Сужение артериол коркового вещества почек.

§ Увеличение тока крови в мозговом веществе почек.

§ Усиление канальцевой реабсорбции ионов Na^+, что приводит к гиперосмии крови.

§ Активация осморецепторов.

§ Усиление синтеза и высвобождения в кровь АДГ.

§ Возрастание реабсорбции воды в почках.

§ Увеличение эффективного гидродинамического давления.

§ Активация фильтрации жидкости в артериальном регионе капилляра, сочетающаяся с торможением реабсорбции воды в венозном отделе микрососудов. Как первое, так и второе обусловливают развитие отёка.

† Уменьшение объёма кровотока в сосудах почек.

‡ Причина: снижение величины сердечного выброса.

‡ Механизмы реализации:

§ Активация системы «ренин—ангиотензин—альдостерон».

§ Усиление реабсорбции Na^+ в канальцах почек.

† Развитие механической лимфатической недостаточности.

‡ Причина: снижение сердечного выброса.

‡ Механизмы реализации:

§ Нарушение оттока венозной крови от тканей к сердцу.

§ Системное увеличение венозного давления, как центрального, так и в периферических венозных сосудах.

§ Торможение оттока лимфы от тканей — развитие механической лимфатической недостаточности.

§ Увеличение объёма интерстициальной жидкости, т.е. степени отёка.

† Увеличение осмотического давления в тканях.

‡ Причины:

§ Нарушение оттока осмотически активных веществ (ионов, неорганических и органических соединений) в результате венозного застоя (венозной гиперемии) и лимфатической недостаточности.

§ Увеличение концентрации метаболитов (например, молочной и пировиноградной кислот, пептидов, аминокислот) в связи с нарушением обмена веществ в условиях гипоксии.

‡ Механизм реализации: ток жидкости из микрососудов в интерстиций по градиенту осмотического давления.

† Нарушение системного кровообращения с развитием циркуляторной гипоксии и ацидоза.

‡ Причина возникновения гипоксии и ацидоза: уменьшение сердечного выброса.

‡ Механизмы реализации:

§ Повышение проницаемости лизосом и высвобождение из них гидролитических ферментов. Ферменты гидролизуют основное вещество и волокна соединительной ткани в стенке сосудов. В связи с этим увеличивается их проницаемость для воды, что потенцирует развитие отёка.

§ Активация неферментного гидролиза компонентов базальной мембраны стенок микрососудов. Это также приводит к повышению их проницаемости.

§ Увеличение образования и активности БАВ, повышающих проницаемость стенок микрососудов (например, гистамина, серотонина, кининов, отдельных факторов комплемента).

§ Повышение выхода белка из крови в интерстициальное пространство.

§ Нарушение (в условиях недостаточности кровообращения) белоксинтетической функции печени, ведущее к гипоальбуминемии.

§ Снижение эффективной онкотической всасывающей силы.

§ Усиление тока воды из микрососудов в межклеточное пространство по возросшему градиенту онкотического давления.

† Развитие застоя крови в сосудах печени и нарушение её кровоснабжения.

‡ Причина: уменьшение сердечного выброса.

‡ Механизмы реализации:

§ Расстройства энергетического, субстратного и кислородного обеспечения процесса синтеза белка в гепатоцитах.

§ Развитие гипоальбуминемии, характерной для печёночной недостаточности.

§ Падение эффективной онкотической всасывающей силы.

§ Увеличение транспорта жидкости из микрососудов в интерстиций.

Таким образом, развитие отёка при сердечной недостаточности является результатом сочетанного и взаимопотенцирующего действия всех патогенетических факторов: гидродинамического, осмотического, онкотического, мембраногенного и лимфогенного.

ОТЁК ЛЁГКОГО

Как правило, отёк лёгких развивается весьма быстро. В связи с этим он чреват общей острой гипоксией и существенными расстройствами КЩР.

• Причины:

† Сердечная недостаточность (левожелудочковая или общая) в результате:

‡ инфаркта миокарда;

‡ порока сердца (например, при недостаточности или стенозе аортального клапана, стенозе митрального клапана);

‡ экссудативного перикардита (сопровождающегося сдавлением сердца);

‡ гипертензивного криза;

‡ аритмий (например, пароксизмальной желудочковой тахикардии).

† Токсичные вещества, повышающие проницаемость стенок микрососудов лёгких (например, некоторые боевые отравляющие вещества типа фосгена, фосфорорганические соединения, угарный газ, чистый кислород под высоким давлением).

• Механизм развития:

† Отёк лёгких в результате острой сердечной недостаточности (рис. 11-16).

‡ Инициальный и основной патогенетический фактор — гемодинамический. Он характеризуется:

§ Снижением сократительной функции миокарда левого желудочка.

§ Увеличением остаточного систолического объёма крови в левом желудочке.

§ Повышением конечного диастолического объёма и давления в левом желудочке сердца.

§ Увеличением давления крови в сосудах малого круга кровообращения выше 25–30 мм рт.ст.

§ Возрастанием эффективного гидродинамического давления. При превышении им эффективной онкотической всасывающей силы транссудат поступает в межклеточное пространство лёгких (развивается интерстициальный отёк).

Рис. 11-16. Патогенез отёка лёгких при сердечной недостаточности.

При накоплении в интерстиции большого количества отёчной жидкости она проникает между клетками эндотелия и эпителия альвеол, заполняя полости последних (развивается альвеолярный отёк). В связи с этим нарушается газообмен в лёгких, развиваются дыхательная гипоксия (усугубляющая имеющуюся циркуляторную) и ацидоз. Это требует уже при первых признаках отёка лёгких проведения неотложных врачебных мероприятий.

† Отёк лёгких под воздействием токсичных веществ (см. рис. 11-15).

‡ Инициальный и основной патогенетический фактор — мембраногенный, что приводит к повышению проницаемости стенок микрососудов. Причины:

§ Токсичные вещества (например, боевые отравляющие типа фосгена).

§ Высокая концентрация кислорода, особенно под повышенным давлением. В эксперименте показано, что при pO_2 дыхательной смеси выше 350 мм рт.ст. развиваются отёк лёгких и кровоизлияния в них. Использование 100% кислорода при проведении ИВЛ приводит к развитию выраженного интерстициального и альвеолярного отёка, сочетающегося с признаками деструкции эндотелия и альвеолоцитов. В связи с этим в клинике для лечения гипоксических состояний применяют газовые смеси с 30–50% концентрацией кислорода. Этого достаточно для поддержания адекватного газообмена неповреждёнными лёгкими.

‡ Факторы, ведущие к повышению проницаемости стенок сосудов при действии токсичных веществ:

§ Ацидоз, в условиях которого потенцируется неферментный гидролиз основного вещества базальной мембраны микрососудов.

§ Повышение активности гидролитических ферментов.

§ Образование «каналов» между округлившимися повреждёнными клетками эндотелия.

ПОЧЕЧНЫЕ ОТЁКИ

Различные формы патологии почек сопровождаются развитием более или менее выраженных общих отёков. Их инициальные патогенетические звенья различны при нефритах и нефрозах.

Отёк при нефрозах

Нефрозы — патология почек, как правило, первично невоспалительного генеза. Они характеризуются диффузной деструкцией паренхимы почек. Причины развития нефрозов: первичное повреждение почек (например, при фокальном гломерулосклерозе) и вторичная альтерация почечной ткани (например, при СД, иммунопатологических состояниях, амилоидозе, интоксикации некоторыми ЛС).

• **Инициальный патогенетический фактор отёка** — онкотический.

• **Причины развития отёка**

† Повышение проницаемости мембран почечных клубочков для белка. При этом кровь теряет не только альбумины, но также и глобулины, трансферрин, гаптоглобин, церулоплазмин и другие белки.

† Нарушение реабсорбции белков в канальцах почек. В результате указанных расстройств в крови существенно уменьшается содержание белка.

• **Патогенез** представлен на рис. 11-17.

Звенья патогенеза

† Потеря организмом белка с мочой (протеинурия). Суточная утрата белков при нефрозе может достигать 35—55 г (при нормальном выведении не более 50 мг).

† Снижение концентрации белка в плазме крови (гипопротеинемия). Уровень белка может снижаться до 20—25 г/л (при норме 65—85 г/л).

† Уменьшение эффективной онкотической всасывающей силы.

† Увеличение фильтрации воды в микрососудах и накопление её избытка в межклеточном пространстве и полостях тела (отёк).

† Сдавление лимфатических сосудов отёчной тканью с развитием механической лимфатической недостаточности и нарастанием степени отёка тканей.

† Уменьшение ОЦК (гиповолемия).

† Активация сосудистых барорецепторов, обусловливающая усиление реабсорбции Na^+ в канальцах почек.

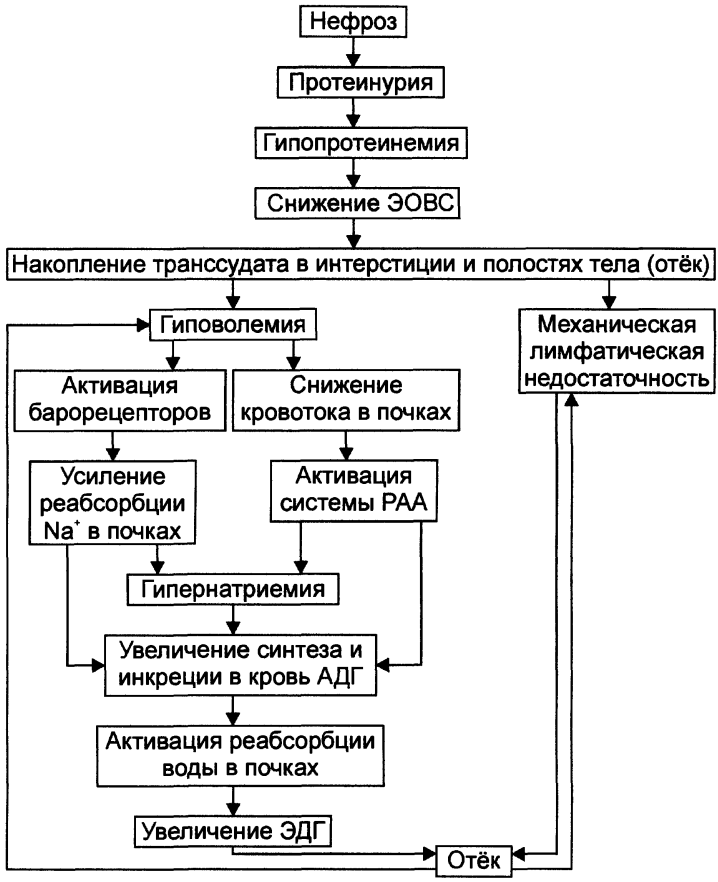


Рис. 11-17. Патогенез отёка при нефрозах. РАА — система «ренин–ангиотензин–альдостерон»; ЭОВС — эффективная онкотическая всасывающая сила; ЭДГ — эффективное гидростатическое давление.

† Снижение кровотока в почках (вызванное гиповолемией), активирующее систему «ренин—ангиотензин—альдостерон». Это потенцирует реабсорбцию Na^+ в почках.

† Увеличение $[Na^+]$ в плазме крови (гипернатриемия), что активирует осморефлекс.

† Стимуляция синтеза в нейронах гипоталамуса и выделения в кровь АДГ.

† Активация реабсорбции воды в канальцах почек.

† Увеличение эффективного гидростатического давления в микрососудах тканей, потенцирующего накопление транссудата в интерстициальном пространстве. Кроме того, транспорт воды из сосудов микроциркуляторного русла в интерстиций повышает степень гиповолемии и лимфатической недостаточности.

Таким образом, по ходу формирования нефротического отёка замыкаются порочные патогенетические звенья, потенцирующие его развитие, а в раз-

витии нефротического отёка принимают участие онкотический, гидростатический и лимфогенный патогенетические факторы.

Отёк при нефритах

Нефриты — группа заболеваний, характеризующихся диффузным поражением почек первично воспалительного и/или иммуновоспалительного генеза.

- **Причина отёка**: нарушения кровообращения в почках (чаще — ишемия) при воспалительных или иммуновоспалительных заболеваниях — остром или хроническом диффузном гломерулонефрите. При этом отмечается сдавление ткани почки (в том числе её сосудов) воспалительным экссудатом. Ригидная капсула почки растяжима плохо, вследствие этого даже небольшое количество экссудата вызывает сдавление её паренхимы. Это ведёт к нарушениям кровоснабжения почек, включая клетки юкстагломерулярного аппарата.
- **Инициальный патогенетический фактор** — гидростатический (вследствие снижения кровоснабжения клеток юкстагломерулярного аппарата).
- **Механизм реализации** представлен на рис. 11-18.

Звенья патогенеза

† Стимуляция синтеза и выделения в кровь ренина клетками юкстагломерулярного аппарата.

† Образование в крови под влиянием ренина ангиотензина I, который при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) трансформируется в ангиотензин II. Этот процесс происходит преимущественно в лёгких и стенках сосудов. Часть ангиотензина II превращается в ангиотензин III.

† Стимуляция ангиотензином II и в меньшей мере ангиотензином III выделения клетками клубочковой зоны коры надпочечников альдостерона.

† Увеличение реабсорбции Na^+ в канальцах почки с развитием гипернатриемии.

† Активация осморефлекса, сопровождающаяся выделением в кровь АДГ.

† Возрастание реабсорбции воды в канальцах почек с развитием гиперволемии.

† Увеличение эффективного гидростатического давления, обусловливающего повышение фильтрации жидкости в артериальной части капилляра и торможение реабсорбции воды в венозной.

† Накопление избытка интерстициальной жидкости — отёк.

† Уменьшение объёма клубочковой фильтрации с потенцированием гиперволемии. Это является результатом снижения числа функционирующих нефронов, повреждающихся при развитии гломерулонефрита.

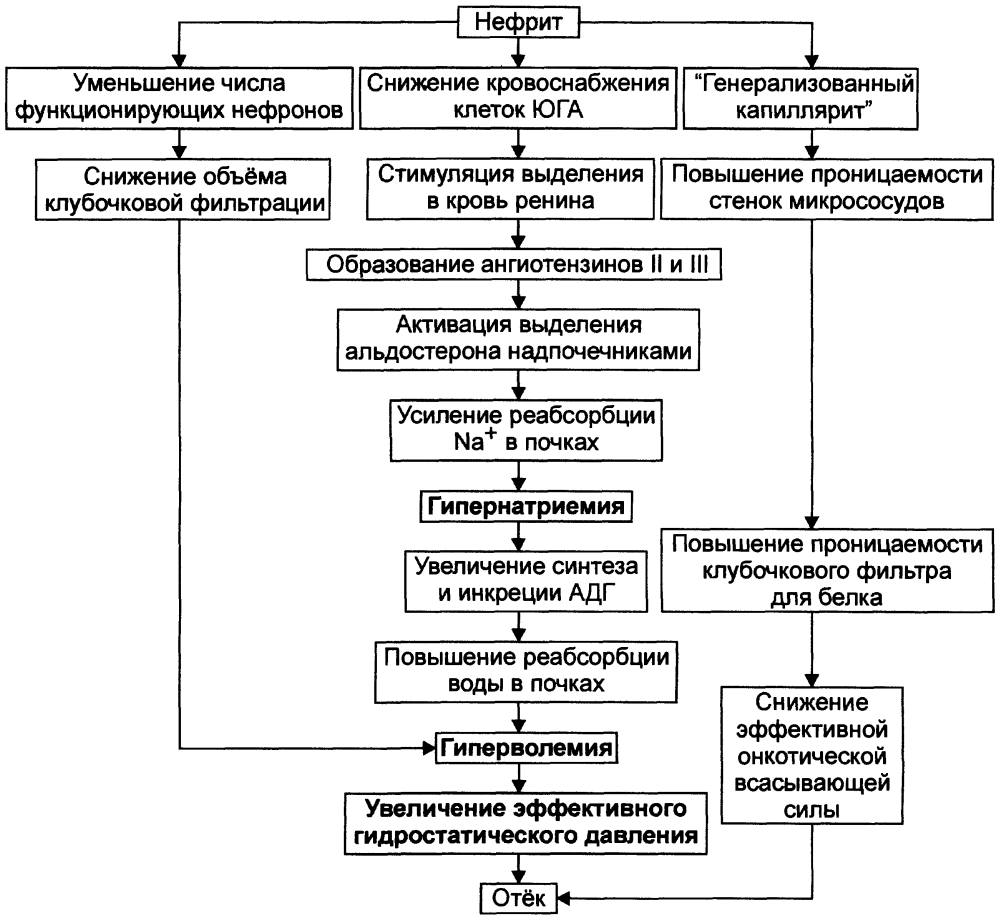


Рис. 11-18. Патогенез отёка при нефритах. ЮГА — юкстагломерулярный аппарат.

† Распространённое повышение проницаемости стенок микрососудов (генерализованный капиллярит). Это облегчает транспорт белка и воды в интерстиций, а также реабсорбцию жидкости в почках.

Причина генерализованного капиллярита: образование АТ к Аг базальной мембраны клубочков почек. Эти АТ повреждают не только базальные мембраны клубочков, но и базальные мембраны микрососудов, имеющих сходные Аг.

† Повышение проницаемости клубочкового фильтра для белка (протеинурия).

† Развитие гипопротеинемии.

† Снижение эффективной онкотической всасывающей силы. Последнее существенно увеличивает степень отёка.

Таким образом, в развитии нефритического отёка принимают участие гидродинамический, онкотический и мембраногенный патогенетические факторы.

ПАТОГЕННАЯ И АДАПТИВНАЯ РОЛЬ ОТЁКОВ

Патогенная роль отёков

• Механическое сдавление тканей

Последствия:

† Нарушение крово- и лимфообразования в результате сдавления сосудов. В основном нарушается крово- и лимфоток в сосудах микроциркуляторного русла (с развитием ишемии, венозной гиперемии, стаза крови, лимфостаза). Однако при накоплении отёчной жидкости в полостях тела (например, при асците, гидротораксе, в полости перикарда) могут сдавливаться крупные сосуды, особенно венозные, и даже сердце.

† Формирование болевых ощущений в связи с растяжением и/или смещением участков тканей и расположенных в них нервных окончаний.

• Нарушение обмена веществ между кровью и клетками с развитием дистрофий различных форм.

Причины:

† Увеличение расстояния от капилляра до клеток в результате избыточного накопления воды в межклеточном пространстве.

† Утолщение стенки сосуда (при её отёке).

• Избыточный рост клеточных и неклеточных элементов соединительной ткани в зоне отёка (склероз).

Причины:

† Действие факторов роста, выделяемых повреждёнными и неповреждёнными клетками тканей в зоне отёка.

† Влияние метаболитов, освобождающихся из альтерированных клеток отёчной ткани.

Механизмы:

† Пролиферация фибробластов соединительной ткани в регионе отёка.

† Усиленный синтез коллагена клетками и внеклеточный фибриллогенез.

• Частое развитие инфекций в отёчной ткани.

Причины:

† Ишемия ткани в зоне отёка в результате сдавления артериол.

† Венозная гиперемия в отёчной ткани в связи с компрессией вен и венул.

Ишемия и венозная гиперемия приводят к гипоксии, нарушениям энергетического обеспечения функций и пластических процессов в тканях области отёка.

Механизм: подавление активности иммунных механизмов и факторов неспецифической защиты системы ИБН в отёчной ткани.

- Гипогидратация клеток.
- Нервно-психические расстройства (при отёке мозга).
- Лихорадка.
- Расстройства КЩР.

  Причина: нарушение обмена солей и содержания отдельных ионов (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-) в клетках и межклеточной жидкости. Например, развитие вторичного альдостеронизма при сердечных или почечных отёках может привести к накоплению избытка Na^+ в клетках с развитием в них алкалоза.

- Нарушение функций отдельных жизненно важных органов, чреватое смертью пациента. Так, отёк мозга, лёгких, почек, гидроперикардиум, гидроторакс существенно нарушают функцию этих органов и могут привести к смерти больного.

Адаптивная роль отёков

Адаптивная роль отёков, а точнее — адаптивное значение отдельных реакций или процессов, наблюдающихся при развитии отёков, состоит в следующем:

- Уменьшение содержания в крови веществ, оказывающих патогенное действие на ткани, в связи с их транспортом в отёчную жидкость (например, избытка отдельных ионов, продуктов нормального и нарушенного метаболизма, токсинов при почечных, печёночном, сердечном отёках).
- Снижение концентрации в отёчной ткани токсичных веществ, повреждающих клетки (например, при аллергических, воспалительных, токсических отёках). Отёчная жидкость физически разбавляет токсичные вещества.
- Предотвращение (или снижение степени) распространения токсичных веществ по организму из зоны патологического процесса или реакции. Примером может служить отёк в очагах воспаления, местной аллергической реакции, при действии токсичных веществ. Отёчная жидкость сдавливает лимфатические и венозные сосуды, снижая тем самым степень распространения по ткани, органу и организму патогенных агентов: токсинов, продуктов метаболизма, микроорганизмов.

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ УСТРАНЕНИЯ ОТЁКОВ

Принципы и методы устранения отёков перечислены на рис. 11-19.

Мероприятия, направленные на ликвидацию или уменьшение степени отёков, базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах лечения.

- Этиотропный принцип имеет целью устранение причины и условий, способствующих возникновению отёка (например, лечение сердечной недостаточности, заболеваний почек, печени; проведение дезинтоксикационной терапии).

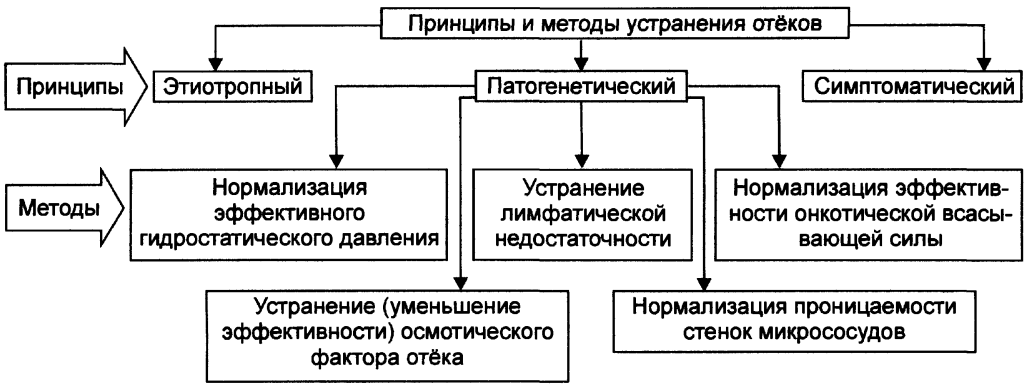


Рис. 11-19. Принципы и методы устранения отёков.

• Патогенетический принцип направлен на блокирование инициального, а также других звеньев механизма развития отёка.

† Нормализация эффективного гидростатического давления путём:

‡ Снижения повышенного венозного давления (например, с помощью диуретиков, кардиотропных препаратов, венозных дилататоров).

‡ Уменьшения ОЦК (например, мочегонными, кровопусканием).

‡ Устранения гиперосмии крови и гиперволемии (например, с помощью препаратов, блокирующих систему «ренин–ангиотензин–альдостерон». С этой целью могут использоваться β-адреноблокаторы, способствующие снижению секреции ренина почками; спиронолактоны, тормозящие эффекты минералокортикоидов; блокаторы АПФ, препятствующие избыточному образованию альдостерона).

† Устранение лимфатической недостаточности посредством:

‡ Нормализации уровня образования лимфы (например, снижение ОЦК). Это способствует уменьшению динамической лимфатической недостаточности.

‡ Ликвидации препятствий оттоку лимфы (например, тромбов, рубцов, опухолей, стенозирующих лимфатические сосуды). Это устраняет механическую лимфатическую недостаточность.

† Нормализация эффективной онкотической всасывающей силы путём:

‡ Устранения гипопротеинемии (например, парентеральным введением растворов, содержащих белки; ликвидацией печёночной недостаточности или синдрома мальабсорбции).

‡ Снижения избыточного онкотического давления интерстициальной жидкости (например, посредством уменьшения проницаемости стенок сосудов для белков с помощью стероидных гормонов; устранения воспалительных, аллергических и других реакций, сопровождающихся вы-

ходом из повреждённых клеток белков и/или повышающих степень их гидрофильности).

† Устранение или уменьшение эффективности осмотического фактора развития отёка путём:

‡ Ликвидации гиперосмии тканей (например, нормализацией оттока межклеточной жидкости по микрососудам; лечением патологических процессов, сопровождающихся выходом осмотически активных веществ из повреждённых или разрушенных клеток; устранением гипоксии и ацидоза).

‡ Нормализации (повышения) осмоляльности плазмы крови (например, введением физиологических растворов натрия, калия и других ионов, плазмы крови или плазмозаменителей).

† Восстановление нормальной проницаемости стенок микрососудов, главным образом для белка и жидкости, посредством:

‡ Устранения или снижения степени гипоксии (например, путём лечения сердечной, почечной или дыхательной недостаточности, анемических состояний).

‡ Ликвидации ацидоза (например, с помощью буферных растворов либо устранением печёночной или почечной недостаточности).

‡ Прекращения действия факторов, повреждающих клетки эндотелия и/или растягивающих стенки микрососудов (например, уменьшением степени венозной гиперемии, лимфостаза, васкулитов).

• Симптоматический принцип имеет целью устранение патологических процессов, симптомов и реакций, отягощающих и утяжеляющих состояние пациента. Это достигается путём, например, уменьшения степени гипоксии при отёке лёгких; ликвидации асцита при сердечной недостаточности или портальной гипертензии; удаления избытка отёчной жидкости из плевральной или суставных полостей.

ГЛАВА 12

НАРУШЕНИЯ ИОННОГО БАЛАНСА

Ионы — частицы, имеющие электрический заряд. Образуются ионы в результате утраты либо присоединения одного или нескольких электронов атомами или химически связанными группами атомов. Заряд иона кратен числу отданных или присоединённых электронов. Вещества, содержащие ионы, способные перемещаться и проводить электрический ток — электролиты. В прикладном значении электролитами называют вещества, растворы которых проводят электрический ток при участии ионов.

Нарушения ионного обмена — причина различных расстройств жизнедеятельности организма, вплоть до жизненно опасных. Это обусловлено участием ионов во многих важных процессах:

- Поддержании констант организма в определённом диапазоне (например, осмотического давления, pH, pO_2).
- Электрогенезе (например, формировании МП и ПД).
- Распределении воды во внутри- и внеклеточных секторах.
- Реализации действия БАВ.
- Реакциях обмена белков, жиров, углеводов, их сложных соединений, энергоёмких веществ (например, АТФ, креатинфосфата).
- Регуляции физико-химического состояния клеточных мембран (например, их проницаемости, возбудимости, «жёсткости»), а также биологических жидкостей (крови, лимфы и др.).

В данной главе рассмотрены типовые формы нарушения обмена Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+} и PO_4^{3-} в виде нарушений их поступления в организм, расстройств их выведения и нарушений распределения в организме.

Нормальный электролитный состав жидкостей организма приведён в табл. 12-1.

Нарушения обмена натрия

Na^+ является основным осмотическим фактором и электролитом внеклеточной жидкости. Внеклеточная жидкость содержит около 3000 мэкв натрия. На Na^+ приходится 90% от всех ионов межклеточного пространства. Натрий определяет объём внеклеточной жидкости, включая циркулирующую и депонированную кровь, лимфу, ликвор, желудочный и кишечный сок, жидкости серозных полостей. Изменение экскреции Na^+ в пределах 1% от его содержания может привести к значительным сдвигам объёма внеклеточной жидкости. Около 30% всего натрия организма находится в костях скелета.

Патология обмена натрия проявляется в форме гипернатриемии и гипонатриемии.

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Гипернатриемия — увеличение $[Na^+]$ в сыворотке крови выше нормы (более 145 ммоль/л).

Причины гипернатриемии

- Избыточное (более 12 г в сутки) поступление натрия в организм в результате:
  - † Потребления с пищей и жидкостями (например, при пересаливании пищи, приёме минеральных вод).
  - † Парентерального введения с лечебной целью (например, растворов NaCl, других жидкостей и веществ, содержащих Na^+).

Таблица 12-1. Электролитный состав жидкостей организма

Жидкость	Содержание электролитов, мэкв/л						
	Na^+	K^+	H^{+*}	Cl^-	HCO_3^-	PO_4^{3-}	SO_4^{2-}
Плазма крови	142	4,5		100	25	2	1
Желудочный сок:							
с высокой кислотностью	45	30	70	120	25		
с низкой кислотностью	100	45	0,015	115	30		
Кишечный сок	120	20		110	30		
Жёлчь	140	5			40		
Панкреатический сок	130	15			80		
Внутриклеточная жидкость	10	150		5	10	100	20

* Значения широко варьируют для жидкостей желудка и кишечника.

- Сниженное выведение натрия из организма вследствие:
  - † Почечной недостаточности (например, в результате гломерулонефрита, нефронекроза).
  - † Гиперсекреции ренина.
  - † Повышенного образования ангиотензина.
  - † Альдостеронизма.
- Гипогидратация организма, сочетающаяся с гиповолемией в результате:
  - † Недостаточного поступления воды в организм (например, при ограничении приёма жидкости и/или пищи).
  - † Избыточного выведения жидкости из организма (например, при рвоте, поносах, полиурии, избыточном и длительном потоотделении).
- Гемоконцентрация вследствие перераспределения жидкости из сосудов в ткани (например, при гипопротеинемии у пациентов с печёночной недостаточностью; увеличении онкотического давления в тканях в связи с протеолизом при длительном голодании).

Проявления и механизмы гипернатриемии

Проявления гипернатриемии представлены на рис. 12-1.

Механизмы гипернатриемии

- Гиперосмоляльность крови и других биологических жидкостей (в связи с высокой осмотической «способностью» Na^+).
- Гипогидратация клеток, их сморщивание и нередко деструкция (в результате транспорта воды из клеток в интерстиций по нарастающему градиенту осмотического давления).
- Отёк (увеличение объёма жидкости в интерстициальном пространстве в результате повышения в нём осмотического давления).

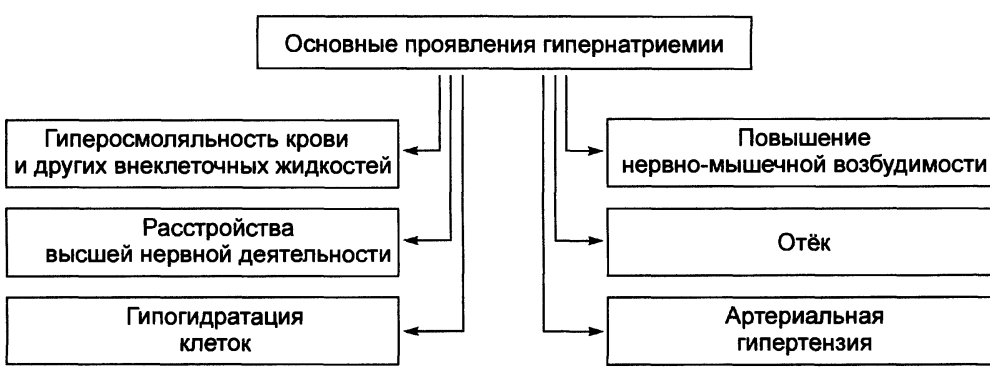


Рис. 12-1. Основные проявления гипернатриемии.

- Повышение возбудимости нервной и мышечной ткани (вследствие увеличения внутриклеточного Na^+ и снижения порога возбудимости).
- Артериальная гипертензия (в связи с накоплением избытка Na^+ в эндотелии, ГМК и других клетках сосудистой стенки, особенно артериол). Это ведёт к сужению просвета сосудов, повышению тонуса мышечных элементов, их стенок и чувствительности их к вазопрессорным веществам. Последнее вызывает увеличение сосудистого тонуса даже при нормальном содержании в плазме крови катехоламинов, ангиотензина, АДГ и других вазоконстрикторов.
- Алкалоз (экзогенный, например, при увеличенном приёме Na_2HCO_3; почечный — в условиях гиперальдостеронизма).
- Расстройства ВНД (нередко развиваются чувство страха, панический синдром, депрессия).

Механизмы компенсации гипернатриемии

- Стимуляция секреции АДГ (как результат активации осморецепторов и нейронов центра жажды). Задержка в связи с этим жидкости в организме может снизить степень или устранить гипернатриемию.
- Увеличение продукции натрийуретических факторов (атриопептина, почечных Пг).

Методы устранения гипернатриемии

- Ликвидация причины, вызывающей повышение уровня Na^+ в крови.
- Стимуляция выведения Na^+ из крови диуретиками (например, калийсберегающими и петлевыми типа фуросемида; антагонистом альдостерона — спиронолактоном).
- Парентеральное введение жидкостей (например, физиологического раствора или 5% глюкозы), которые снижают $[Na^+]$ в крови.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Гипонатриемия — уменьшение $[Na^+]$ в сыворотке крови ниже нормы (менее 13 ммоль/л).

Причины гипонатриемии

- Недостаточное (менее 8–6 г в сутки) поступление натрия в организм вследствие:
  - † Полного голодания (при вынужденном или осознанном отказе от пищи, например, с целью похудания или во время военных действий).

† Частичного (натриевого) голодания (например, при бессолевой диете).

- Избыточное выведение натрия из организма в результате:

  † Повышенной экскреции почками с мочой (например, при гипоальдостеронизме, СД, хронических нефритах, почечной недостаточности; применении диуретиков, гиперпродукции предсердного натрийуретического фактора и/или ПгЕ). Известно, что в норме в клубочках почек фильтруется до 1000 г натрия. Около 80% его реабсорбируется в проксимальных отделах канальцев, примерно 19% — в собирательных трубочках и только около 1% выводится с мочой. При действии указанных выше, а также ряда других факторов экскретируемая фракция натрия значительно возрастает.

  † Длительного обильного потоотделения (например, в условиях повышенной температуры воздуха).

  † Хронических поносов.

  † Повторной рвоты. При рвоте и поносах организм может терять до 10—15% натрия. При этом употребление воды без добавки солей натрия вызывает нарастание степени гипонатриемии.

- Гемодилюция — увеличение содержания воды в крови в связи с:

  † Повышенным питьём жидкости (например, при СД).

  † Парентеральным введением растворов, не содержащих натрия (например, при проведении дезинтоксикации организма).

  † Недостаточностью экскреторной функции почек (например, в результате олигурии или анурии при почечной недостаточности либо при избыточной секреции АДГ).

  † Током жидкости из интерстиция в сосуды (например, при устранении гипопротеинемии).

Проявления гипонатриемии

Проявления гипонатриемии перечислены на рис. 12-2.

Механизмы гипонатриемии

- Гипоосмоляльность крови и других жидкостей организма (как результат дефицита осмотически активного Na^+).
- Гипергидратация клеток и их набухание (в результате тока жидкости из интерстиция в клетки по возрастающему градиенту осмотического давления).
- Снижение тургора, эластичности кожи и слизистых оболочек, их сухость (как следствие уменьшения жидкости в интерстициальном пространстве — внеклеточной гипогидратации).

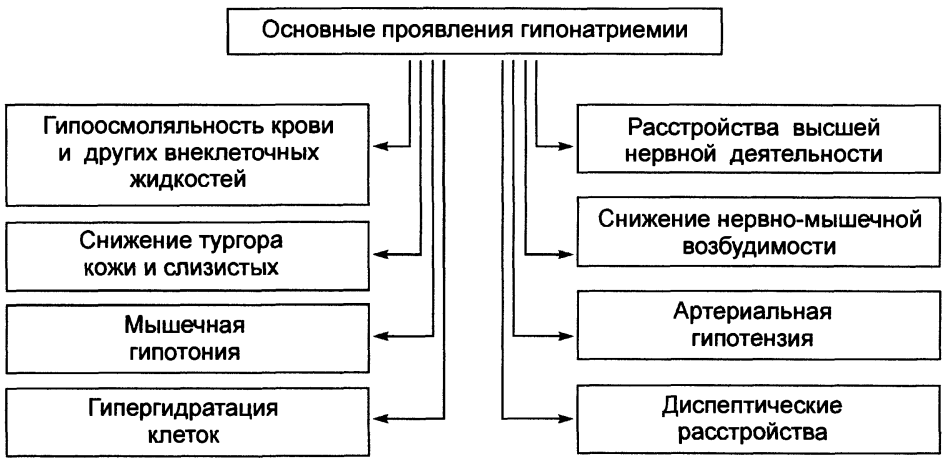


Рис. 12-2. Основные проявления гипонатриемии.

- Снижение возбудимости нервной и мышечной ткани (в результате повышения порога возбудимости клеток в условиях низкого внеклеточного уровня Na^+).
- Мышечная гипотония (вследствие понижения возбудимости миоцитов).
- Артериальная гипотензия (в результате снижения тонуса ГМК стенок сосудов, а также уменьшения сократительной функции миокарда и сердечного выброса).
- Нарушение ВНД, вплоть до психастении и расстройств сознания (вследствие ионного дисбаланса, гипергидратации нейронов, гипоксии мозговой ткани).
- Диспептические расстройства — снижение аппетита, тошнота, рвота (как результат расстройств функции гипергидратированных клеток, особенно нервных центров; нарушения метаболизма в них).

Механизмы компенсации гипонатриемии

- Активация синтеза и секреции в кровь альдостерона, стимулирующего реабсорбцию натрия в почках.
- Торможение продукции атриопептина и почечных Пг, подавляющих канальцевую реабсорбцию Na^+.
- Стимуляция выброса АДГ при развитии гиповолемии.

Методы устранения гипонатриемии

- Ликвидация причины гипонатриемии.
- 1–2% раствор NaCl в/в.

- Парентеральное вливание плазмы крови, плазмозаменителей, белоксодержащих растворов.

Нарушения обмена хлора

Нарушения обмена Cl^-, как правило, сопутствуют расстройствам метаболизма натрия, а также калия. Вместе с тем при расстройствах КЩР эта зависимость существенно снижается: при метаболических ацидозах и газовых алкалозах увеличивается соотношение $[Cl^-]/[Na^+]$, а при негазовых алкалозах оно уменьшается. Транспорт Cl^- через клеточную мембрану осуществляется в обмен на HCO_3^- (этот механизм обозначается как Cl^-/HCO_3^--антипорт), а из тканей в кровь — при участии углекислоты.

ГИПЕР- И ГИПОХЛОРЕМИЯ

Гиперхлоремия — увеличение содержания Cl^- в сыворотке крови выше нормы (более 108 ммоль/л).

Гипохлоремия — снижение содержания Cl^- в сыворотке крови ниже нормы (96 ммоль/л).

Причины гиперхлоремии

- Повышенное потребление с пищей и питьём, в основном в составе поваренной соли.
- Сниженное выведение хлоридов из организма (например, вследствие почечной недостаточности при диффузном гломерулонефрите).
- Гемоконцентрация (например, в условиях гипертермии).
- Перераспределение Cl^- из тканей в кровь (например, при почечной недостаточности, сопровождающейся снижением способности нефронов к выведению ионов H^+ нелетучих кислот или реабсорбции в них гидрокарбоната; экзогенном ацидозе в связи с поступлением в организм нелетучих кислот; потере организмом гидрокарбоната с кишечным содержимым при хронической диарее).

Причины гипохлоремии

- Увеличение выведения Cl^- из организма при:
  - † Повторной и обильной рвоте желудочным содержимым (например, при инфБ, стенозе привратника, кишечной непроходимости).
  - † Хронических поносах (например, у пациентов с энтероколитами, синдромами мальабсорбции).

- Перераспределение Cl^- из крови в ткани (например, в условиях ацидоза, избытка жидкости в интерстициальном пространстве, обширного асцита).
- Снижение поступления хлоридов в организм (например, при полном голодании или исключении из рациона поваренной соли).

Проявления гипо- и гиперхлоремии

Проявления гипо- и гиперхлоремии не имеют выраженной специфики. Они значительно перекрываются признаками гипо- или гипернатриемии, гипо- или гиперкалиемии, с которыми гипо- и гиперхлоремии, как правило, сочетаются, а также признаками основной клинической патологии.

Методы устранения гипо- и гиперхлоремии

Методы устранения (снижения степени) гипо- и гиперхлоремии принципиально те же, что и при гипо- и гипернатриемии и гипо- и гиперкалиемии соответственно.

Нарушения обмена калия

K^+ является основным катионом внутриклеточной жидкости. В ней находится около 3000 мэкв K^+, т.е. приблизительно 90% этих катионов организма. Значительная часть K^+ связана с белками, углеводами, фосфатами, креатинином. Во внеклеточной жидкости содержится около 65 мэкв K^+, а в сыворотке крови — 3,4—5,3 ммоль/л. Соотношение внутри- и внеклеточного содержания K^+ является основным фактором состояния электрической активности возбудимых структур.

В сутки в организм человека должно поступать 40—60 мэкв (2—4 г) калия. Примерно такое же количество его выводится из организма, в основном почками. Калий, поступающий в организм с пищей, транспортируется в клетки в комплексе с глюкозой и фосфатами при участии энергии АТФ. Из клеток в межклеточную жидкость K^+ переходит по градиенту его концентрации.

Расстройства метаболизма калия проявляются гиперкалиемией или гипокалиемией.

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

Гиперкалиемия — увеличение $[K^+]$ в сыворотке крови выше нормального уровня (более 5,5 ммоль/л).

Причины гиперкалиемии

- Уменьшение экскреции почками в результате:

† Почечной недостаточности. Почки способны выводить до 1000 мэкв/сут калия, т.е. значительно больше, чем его поступает в норме в организм. Повреждение почечной ткани может привести к гиперкалиемии при нормальном или даже несколько сниженном (по сравнению со статистической нормой) потреблении.

† Гипоальдостеронизма (например, при болезни *Аддисона* — надпочечниковой недостаточности или снижении чувствительности эпителия канальцев к альдостерону у пациентов с нефропатиями, системной красной волчанкой [СКВ], амилоидозом, поражением интерстиция почек).

• Перераспределение калия из клеток в кровь вследствие:

† Повреждения и разрушения клеток (например, при гемолизе форменных элементов крови; гипоксии, ишемии и некрозе тканей; синдроме длительного раздавливания тканей, их ожоге или размозжении).

† Гипоинсулинизма (в основном в связи с повышенным гликогенолизом и протеолизом, сопровождающимися высвобождением большого количества калия).

† Внутриклеточного ацидоза. Это определяется избытком H^+ в клетках, что стимулирует выход K^+ из них и одновременно — транспорт Cl^- в клетки.

• Введение избытка калия в организм (с продуктами питания или ЛС) не приводит к стойкой гиперкалиемии. Это обьясняется активацией осмо- и хеморецепторов воротной вены и повышением экскреции калия почками. Вместе с тем в/в введение растворов калия, переливание больших объёмов крови с признаками гемолиза, приём большой дозы KCl или других солей калия может привести к гиперкалиемии.

Проявления и механизмы гиперкалиемии

Проявления гиперкалиемии приведены на рис. 12-3.

Механизмы

• Мышечная гипотония и слабость, параличи мышц и гипорефлексия, атония кишечника и боли в мышцах являются результатом нарушения механизмов формирования МП и ПД и нервно-мышечной передачи возбуждения.

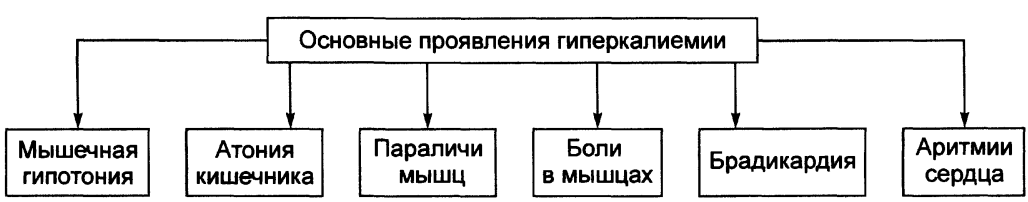


Рис. 12-3. Основные проявления гиперкалиемии.

Увеличение $[K^+]$ во внеклеточной жидкости снижает МП. Он становится менее отрицательным. В связи с этим уменьшается разница между величиной МП и критическим уровнем деполяризации. Возбудимость клеток вначале существенно возрастает, а затем падает.

- Брадикардия и аритмии сердца. Повышение концентрации калия в сыворотке крови выше 6 ммоль/л приводит к расстройствам автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы. Это проявляется брадикардией, удлинением интервала $P-R$ и увеличением комплекса QRS (в связи с замедлением проведения возбуждения), увеличением и заострением зубца Т (в результате укорочения стадии реполяризации).
- При концентрации калия 8–10 ммоль/л возможна атриовентрикулярная (АВ) и/или внутрижелудочковая блокада проведения возбуждения, а при 13 ммоль/л — остановка сердца в диастоле. Это обьясняется значительным повышением холинореактивных свойств сердца и прогрессирующим падением возбудимости кардиомиоцитов в условиях гиперкалиемии.

Методы устранения гиперкалиемии

- Ликвидация причины гиперкалиемии.
- Активация транспорта K^+ из межклеточной жидкости в клетки путём:
  - † Внутривенного введения раствора хлорида кальция. Это позволяет быстро уменьшить кардиотоксическое действие гиперкалиемии, хотя и не ликвидирует её. Ca^{2+} способствует повышению сократительной функции сердца и устранению аритмий. Последнее зависит от того, что повышенная концентрация Ca^{2+} в межклеточной жидкости увеличивает критический уровень деполяризации, т.е. снижает возбудимость кардиомиоцитов.
  - † Внутривенного вливания раствора глюкозы в комбинации с инсулином. Транспорт глюкозы в клетки под влиянием инсулина стимулирует переход в них и K^+. Это сравнительно быстро уменьшает степень гиперкалиемии и её кардиотоксические эффекты.
  - † Внутривенной инфузии бикарбоната натрия, который потенцирует транспорт K^+ в клетки.

  Названные выше мероприятия направлены на активацию транспорта K^+ в клетки, т.е. на перераспределение его из внеклеточной жидкости в цитозоль. Степень гиперкалиемии при этом снижается, но избыток K^+ в организме сохраняется.
- Стимуляция механизмов выведения избытка K^+ из организма посредством:
  - † Применения диуретиков (например, фуросемида). Необходимым условием использования диуретиков является нормальная экскреторная функция почек.
  - † Введения препаратов альдостерона (например, в виде дезоксикортикостерона ацетата или триметилацетата). Препараты альдостерона увели-

чивают экскрецию K^+ с мочой и снижают степень гиперкалиемии уже через несколько часов.

† Использования катионообменных смол (например, полистирена сульфоната натрия). Попадая в кишечник, смолы удаляют до 60–100 ммоль калия в течение первых 4–6 ч. Это связано с тем, что в кишечном соке содержание калия в 2–4 раза выше, чем в сыворотке крови.

† Проведения диализа.

‡ Гемодиализ позволяет снизить содержание K^+ в сыворотке крови наполовину уже через 3–4 ч от его начала.

‡ Перитонеальный диализ менее эффективен, но также способствует снижению степени гиперкалиемии.

ГИПОКАЛИЕМИЯ

Гипокалиемия — уменьшение $[K^+]$ в сыворотке крови ниже нормы (менее 3,4 ммоль/л). Существенно, что значительная часть K^+ (около 155 ммоль/л) содержится в клетках. В связи с этим даже значительная потеря калия клетками может сочетаться с небольшими изменениями его содержания в сыворотке крови.

Причины гипокалиемии

• Недостаточное (менее 10 мэкв/сут) поступление калия в организм с пищей (например, при голодании или ограничении приёма продуктов, содержащих соединения калия, — овощей, молочных изделий).

• Избыточное выведение калия из организма в результате:

† Хронических профузных поносов. Кишечные секреты содержат большое количество калия.

† Многократной рвоты. Содержание калия в желудочном соке невысокое. Однако развитие гиповолемии вызывает вторичный гиперальдостеронизм и увеличение экскреции ионов K^+ почками.

† Повышенного выведения калия почками при:

‡ Неправильном применении диуретиков.

‡ Гиперальдостеронизме:

§ Первичном (у пациентов с опухолями или гипертрофией коры надпочечников).

§ Вторичном (например, при ишемии почек и повышении образования в них ренина, при сердечной недостаточности, при печёночной недостаточности).

‡ Дефектах почечных канальцев — мембрано- и ферментопатиях (например, при синдроме *Барттера*), при почечном канальцевом ацидозе.

‡ Повреждении почечной ткани нефротоксическими веществами, в том числе ЛС (например, некоторыми антибиотиками: пенициллинами, гентамицином или отдельными противогрибковыми средствами, в частности амфотерицином В).

- Перераспределение K^+ из крови и/или межклеточной жидкости в клетки в условиях:

  † Увеличения уровня инсулина в крови (при передозировке инсулина или инсуломе).

  † Гиперкатехоламинемии (в результате применения препаратов адреналина, норадреналина, дофамина или при феохромоцитоме).

  † Передозировки фолиевой кислоты или витамина B_{12} (например, при лечении пациентов с мегалобластной анемией. Указанные вещества стимулируют пролиферацию клеток и потребление ими K^+).

Проявления и механизмы гипокалиемии

Проявления гипокалиемии приведены на рис. 12-4.

Механизмы

- Ухудшение нервно-мышечной возбудимости. Это приводит к:

  † Развитию мышечной слабости, вплоть до паралича.

  † Снижению моторики (гипокинезия) желудка и кишечника.

  † Уменьшению тонуса артериол с развитием артериальной гипотензии.

- Аритмии сердца и его остановка в диастоле.
- Изменения ЭКГ: удлинение интервалов $P-Q$ и $Q-T$, расширение и снижение амплитуды зубца T, нередко — отрицательный зубец T.

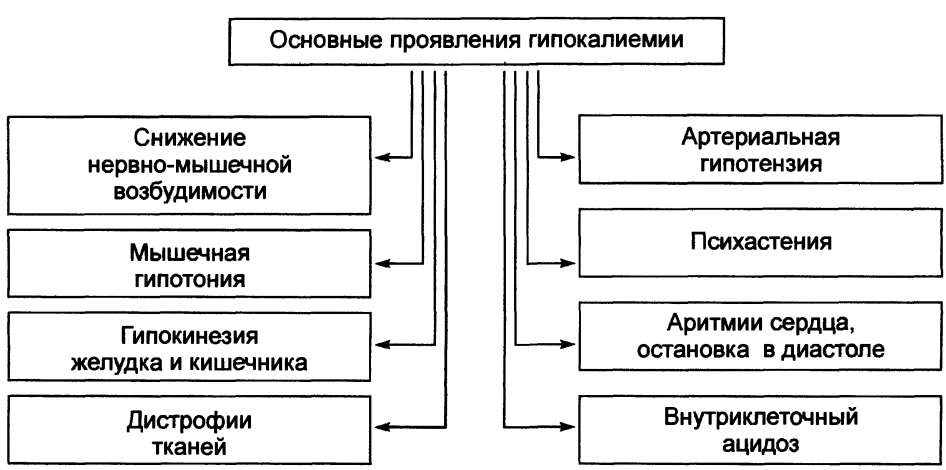


Рис. 12-4. Основные проявления гипокалиемии.

- Сонливость, апатия, снижение работоспособности, психастения.

  Главным механизмом развития указанных выше проявлений гипокалиемии является снижение возбудимости клеток. Это обусловлено гиперполяризацией их мембран и повышением порога возбудимости.

- Внутриклеточный ацидоз. В основе его развития лежит снижение $[K^+]$ в клетках и накопление в них избытка H^+.

- Развитие дистрофических изменений в органах и тканях. Наиболее выражены они в сердце, почках, печени, кишечнике. Это является результатом:

  † Нарушения энергетического обеспечения клеток (в связи с подавлением тканевого дыхания и гликолиза).

  † Внутриклеточного ацидоза.

  † Дисбаланса ионов в клетках.

  † Нарушения реализации эффектов БАВ (нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и др.).

Методы устранения гипокалиемии

- Ликвидация причины гипокалиемии.

- Введение солей калия. Соли калия могут содержать любые анионы, но предпочтение должно отдаваться хлориду калия, поскольку, как правило, у пациентов выявляется и гипохлоремия (при этом необходимо периодически контролировать уровень калия в крови).

Нарушения обмена кальция

В организме кальций содержится в основном в костях и зубах (в виде оксиапатита), а также в сыворотке крови и других жидкостях. В сыворотке крови кальций находится в трёх формах:

- примерно 40% связано с молекулами белка, в основном альбуминами (так называемая неактивная фракция);

- 5—15% входит в комплекс с различными анионами (цитратным, фосфатным, карбонатным);

- около 50% находится в несвязанной — ионизированной форме (Ca^{2+}). Именно эта часть кальция имеет наибольшее значение в регуляции жизнедеятельности организма. Так, гипопротеинемия сопровождается снижением общего содержания кальция (за счёт его фракции, связанной с белками), но при этом уровень ионов Ca^{2+} может не изменяться. В связи с этим симптоматика дефицита кальция может отсутствовать.

Гомеостаз кальция обеспечивается балансом между его поступлением в кровь из ЖКТ и костей и экскрецией почками и кишечником. Эти процессы регули-

руют активный метаболит витамина D — 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол) и ПТГ. Первый из них контролирует в основном всасывание кальция в начальном отделе тонкой кишки. ПТГ обусловливает повышение уровня кальция в сыворотке крови, стимулируя его высвобождение из костей и снижая его экскрецию почками. Кроме того, ПТГ способствует образованию кальцитриола. Метаболизм кальция регулируют также тиреокальцитонин и косвенно СТГ, кортикостероиды, T_4, инсулин. Обмен кальция тесно связан с обменом фосфора: гиперкальциемия обусловливает снижение уровня фосфатов в крови, а гипокальциемия — увеличение.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемия — повышение общего содержания кальция в сыворотке крови выше нормы (более 2,57 ммоль/л, или 10,3 мг%).

Причины гиперкальциемии

- Избыточное поступление солей кальция в организм в связи с:
  - † Парентеральным введением (например, $CaCl_2$).
  - † Увеличением уровня и/или эффектов кальцитриола (стимулирующего транспорт кальция в кровь из тонкой кишки).
- Уменьшение экскреции Ca^{2+} почками в результате:
  - † Увеличения содержания и/или эффектов ПТГ (гиперпаратиреоза при гиперплазии или аденоме паращитовидных желёз).
  - † Гипервитаминоза D.
  - † Снижения содержания в крови и/или эффектов тиреокальцитонина.
- Перераспределение кальция из тканей в кровь вследствие:
  - † Ацидоза, при котором Ca^{2+} выводится из костной ткани в обмен на H^+. Такая картина наблюдается при состояниях, сопровождающихся хроническим ацидозом (например, при СД, почечной недостаточности, некоторых опухолях) и одновременно — остеопорозом.
  - † Длительного ограничения двигательной активности и действия фактора невесомости (например, при полётах в космосе).
- Усиление ионизации кальция (например, в условиях ацидоза, при котором увеличивается доля Ca^{2+} в сыворотке крови при нормальном общем его содержании).
- Злокачественные опухоли — одна из наиболее частых причин гиперкальциемии (см. статью «Гиперкальциемия при злокачественных опухолях» в приложении «Справочник терминов»).

Проявления и механизмы гиперкальциемии

Проявления гиперкальциемии приведены на рис. 12-5.

Патологические симптомы появляются при гиперкальциемии более 11–12 мг%.

- Гиперкальциурия (как следствие гиперкальциемии).
- Образование конкрементов в паренхиме почек (нефрокальциноз, нефроуролитиаз) и/или мочевыводящих путях. Является непосредственным результатом выведения избытка Ca^{2+} почками.
- Остеопороз — дистрофия костной ткани с уменьшением её плотности. Является следствием декальцификации костей и резорбции их остеокластами. Это явление обозначается как паратиреоидная остеодистрофия. Она нередко сопровождается болями в костях и их переломами.
- Психоневрологические расстройства. Они характеризуются снижением эффективности интеллектуальной деятельности, эмоциональной неустойчивостью, быстрой утомляемостью, а также мышечной гипотонией и снижением нервно-мышечной возбудимости (вплоть до парезов и параличей).

  В основе указанных расстройств лежат снижение содержания внутриклеточного кальция и ряд вторичных расстройств, обусловленных этим: нарушение формирования МП, клеточного метаболизма и пластических процессов.
- Желудочно-кишечные расстройства в виде анорексии, тошноты, рвоты, ослабления перистальтики желудка и кишечника, запоров, болей в животе, нередко выявляются пептические язвы. В значительной мере эти расстройства являются результатом:

  † увеличения уровня Ca^{2+} во внеклеточной жидкости;

  † трансмембранного дисбаланса ионов;

  † развития дистрофических процессов в тканях;

  † повышения активности симпатико-адреналовых влияний на ЖКТ.

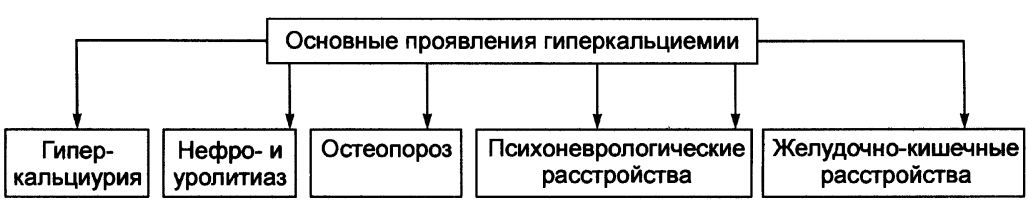


Рис. 12-5. Основные проявления гиперкальциемии.

Методы устранения гиперкальциемии

- Устранение причины гиперкальциемии путём выявления и лечения болезни или патологического процесса, приведших к гиперкальциемии.
- Стимуляция выведения избытка кальция из организма форсированием диуреза путём в/в введения изотонического раствора хлорида натрия (в объёме примерно 3–4 л в сутки) в сочетании с диуретиками.
- Торможение процесса резорбции костей остеокластами применением препаратов тиреокальцитонина, эстрогенов, бифосфонатов, нитрата галлия. Эти препараты одновременно способствуют рекальцификации костной ткани.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Гипокальциемия — снижение концентрации кальция в сыворотке крови ниже нормы (менее 2,23 ммоль/л, или 8,5 мг%).

Причины гипокальциемии

- Гипопаратиреоз. Снижение уровня ПТГ в крови наблюдается при удалении паращитовидных желёз при тиреоидэктомии; при их длительной ишемии (например, у пациентов с системным или локальным артериосклерозом); при их гипоплазии (например, у детей, что ведёт к так называемому идиопатическому гипопаратиреозу). При гипопаратиреозе тормозится высвобождение кальция из костей и стимулируется его выведение почками.
- Гиповитаминоз D. При этом существенно снижается всасывание кальция в кишечнике.
- Гиперсекреция тиреокальцитонина, являющегося антагонистом ПТГ.
- Патология кишечника. Хронические энтериты, резекция фрагментов тонкой кишки, синдромы мальабсорбции сопровождаются снижением абсорбции кальция в слизистой оболочке тонкой кишки.
- Ахолия — отсутствие в кишечнике жёлчи. Жёлчь необходима для обеспечения метаболизма жирорастворимого витамина D, а также для протекания процессов полостного и мембранного пищеварения.
- Хронический некомпенсированный алкалоз. Повышение pH плазмы крови стимулирует связывание кальция белками крови и межклеточной жидкости (см. главу 13 «Нарушения кислотно-щелочного равновесия»).
- Гипомагниемия. Снижение содержания Mg^{2+} в крови тормозит секрецию ПТГ, а также эффекты этого гормона и витамина D в костной ткани.
- Гипоальбуминемия. Сопровождается снижением уровня общего кальция сыворотки крови за счёт его фракции, связанной с альбуминами.

Проявления и механизмы гипокальциемии

Проявления гипокальциемии приведены на рис. 12-6.

Механизмы

- Повышение нервно-мышечной возбудимости. Характеризуется комплексом признаков:
  - † Тетаническими судорогами различных групп мышц (стопы, кисти, гортани, мимических и др.). При лёгкой степени гипокальциемии отмечается латентная тетания. Она выявляется развитием судорог мышц кисти («кисть акушера») при надавливании на мышцы в области плеча (симптом *Труссо*) или мышц лица при постукивании в области прохождения ветви лицевого нерва (симптом *Хвостека*).
  - † Чувством онемения отдельных частей тела.

  В основе вышеуказанных изменений находится гипокальциемия, сочетающаяся с гиперкалиемией. Это приводит к повышению возбудимости нервных и мышечных клеток, а также скорости проведения возбуждения в них.

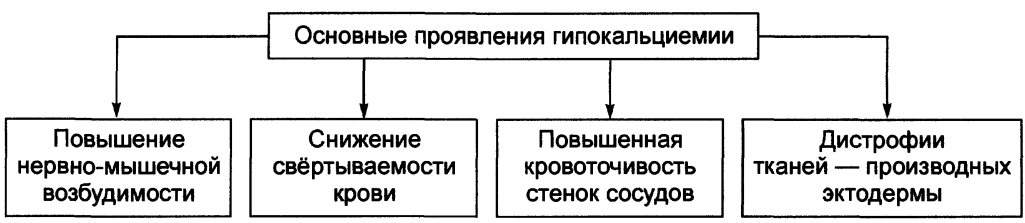


Рис. 12-6. Основные проявления гипокальциемии.

- Гипокоагуляционный и геморрагический синдромы. Снижение свёртываемости крови и повышенная кровоточивость связаны с дефицитом Ca^{2+}, регулирующего активность ряда факторов гемокоагуляции, а также проницаемость стенок сосудов.
- Дистрофические изменения различных тканей (производных эктодермы). Они характеризуются дефектами зубов в результате нарушения кальцификации дентина и эмали; гипотрофией, неровностью и ломкостью ногтей; сухостью кожи; ломкостью волос; кальцификацией хрусталика с развитием катаракты. Указанные изменения обусловлены, с одной стороны, расстройствами метаболизма собственно кальция, а также и его эффектов, а с другой — нарушением синтеза, высвобождения и эффектов различных БАВ. Так, при гипокальциемии тормозится процесс высвобождения клетками гормонов задней доли гипофиза, катехоламинов, инсулина.

Методы устранения гипокальциемии

- Ликвидация причины, вызвавшей гипокальциемию. Наиболее частая причина — гипопаратиреоз. Для его устранения проводят заместительную терапию ПТГ.

- Устранение острой гипокальциемии и связанных с этим приступов тетании. Это достигается с помощью в/в инъекций препаратов кальция (например, раствора глюконата кальция).
- Ликвидация хронической гипокальциемии. Обеспечивается введением в организм препаратов кальция (например, карбоната или глюконата кальция) и витамина D (например, эргокальциферола или кальцитриола).
- Коррекцию КЩР проводят при наличии алкалоза (см. главу 13 «Нарушения кислотно-щелочного равновесия»).

Нарушения обмена фосфора

Метаболизм фосфора тесно связан с обменом кальция. Фосфор является одним из основных минеральных компонентов костной ткани. Там его около 85% от общего содержания в организме.

В плазме крови фосфор находится в основном в форме неорганического фосфата, основная часть которого в свободном состоянии (т.е. не связана с молекулами белка).

Во внеклеточной жидкости фосфор также находится в виде неорганического фосфата (около 3–4 мг%), перемещающегося внутрь клетки (где его содержится 200–300 мг%). Там он служит донором фосфата для ресинтеза АТФ.

Фосфат является важным анионом и компонентом фосфатного буфера клеток.

В норме в организм поступает около 1200 мг/сут фосфата (с продуктами питания). Такое же его количество выводится из организма (примерно 2/3 почками и 1/3 кишечником). В почках экскрецию фосфатов регулируют ПТГ (высокий его уровень подавляет реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах канальцев, а низкий — активирует), а также кальцитонин, тиреоидные гормоны, СТГ и содержание фосфатов в крови.

ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ

Гиперфосфатемия — увеличение концентрации фосфатов в сыворотке крови выше нормы (более 1,45 ммоль/л, или 4,5 мг%).

Причины гиперфосфатемии

- Введение в организм избытка фосфатов. Это может происходить при инъекции их препаратов в/в, введении *per os* или в кишечник (например, в клизме).
- Уменьшение выведения фосфатов из организма в результате:
  - † Почечной недостаточности. Снижение скорости клубочковой фильтрации до 25% и более от нормы сопровождается фосфатемией, достигающей 10 мг% и более.

† Гипопаратиреоза. Снижение содержания ПТГ сопровождается активацией процесса реабсорбции фосфатов в канальцах почек.

† Гипертиреоза и избытка СТГ. В этих случаях гиперфосфатемия развивается вследствие избыточной реабсорбции фосфатов в почках.

• Увеличение высвобождения фосфатов из тканей вследствие:

† Острой деструкции мышечной ткани (например, при обширных механических травмах, синдроме длительного раздавливания, выраженной ишемии тканей). Разрушение мышечных клеток любого происхождения сопровождается выходом из них фосфатов в межклеточную жидкость и кровь.

† Распада опухолевой ткани (например, в результате химио- или радиотерапии).

Проявления и механизмы гиперфосфатемии

Проявления гиперфосфатемии приведены на рис. 12-7.

• Гипокальциемия. Она обусловлена либо причиной гиперфосфатемии (например, гипопаратиреозом или гиперсекрецией тиреокальцитонина), либо увеличением уровня фосфатов в крови. Последнее стимулирует механизмы выведения Ca^{2+} из организма, перераспределение его в тканях, тормозит всасывание в кишечнике.

• Артериальная гипотензия.

• Сердечная недостаточность (в основном за счёт снижения ударного выброса крови).

Указанные изменения обусловлены в основном гипокальциемией, закономерно развивающейся при увеличении уровня фосфатов в крови.

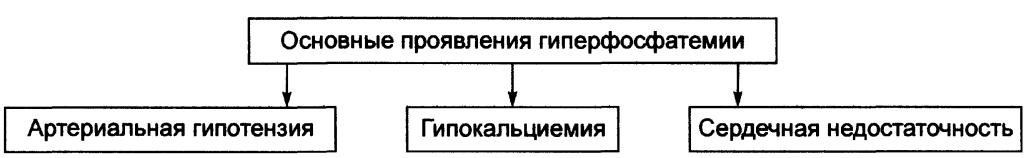


Рис. 12-7. Основные проявления гиперфосфатемии.

Методы устранения гиперфосфатемии

• Устранение причины гиперфосфатемии.

• Ликвидация состояний острой гиперфосфатемии. Осуществляется путём парентерального введения изотонических растворов, плазмы крови или плазмозаменителей. При острой обширной деструкции тканей проводится гемодиализ.

- Устранение хронических состояний, сочетающихся с гиперфосфатемией, требует, помимо ликвидации её причины, длительного применения фосфатсвязывающих гелей.

ГИПОФОСФАТЕМИЯ

Гипофосфатемия — уменьшение концентрации фосфатов в сыворотке крови ниже нормы (меньше 0,8 ммоль/л, или 2,5 мг%).

Причины гипофосфатемии

- Недостаточное поступление фосфатов с пищей. Наблюдается при однообразном, бедном фосфатами питании, а также при длительном голодании.
- Чрезмерное выведение фосфатов из организма почками в результате:
  - † Гиперпаратиреоидизма.
  - † Первичных дефектов почечных канальцев. Отмечается при отравлении солями тяжёлых металлов и цистинозе.
  - † Специфического дефекта трансмембранного переноса фосфатов при витамин D-резистентной форме рахита.

  Все указанные варианты гиперфосфатурии являются результатом торможения процесса реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе нефрона.
- Избыточная потеря фосфатов через ЖКТ. Наблюдается при передозировке антацидов — ЛС щелочного характера, снижающих кислотность желудка (например, гидрокарбонат натрия, окись магния, карбонат кальция, гидроокись алюминия). Указанные вещества связывают фосфаты, находящиеся в желудке и кишечнике, и выводят их с калом.
- Перераспределение фосфатов из крови и межклеточной жидкости в клетки при:
  - † Активации гликолиза. В этих условиях в клетке увеличивается образование фосфорилированных углеводных групп. Это приводит к снижению клеточного пула органического фосфата, диффузии последнего из межклеточной жидкости и крови с развитием гипофосфатемии.
  - † Алкалозе, который характеризуется увеличением pH, что стимулирует гликолиз и потребление клеткой фосфатов.

Проявления гипофосфатемии

В основе большинства проявлений гипофосфатемии лежит дефицит АТФ и креатинфосфата в клетках в связи со снижением в них уровня неорганического фосфата. Последний необходим для фосфорилирования адениннуклеотидов и креатина. Проявления гипофосфатемии приведены на рис. 12-8.

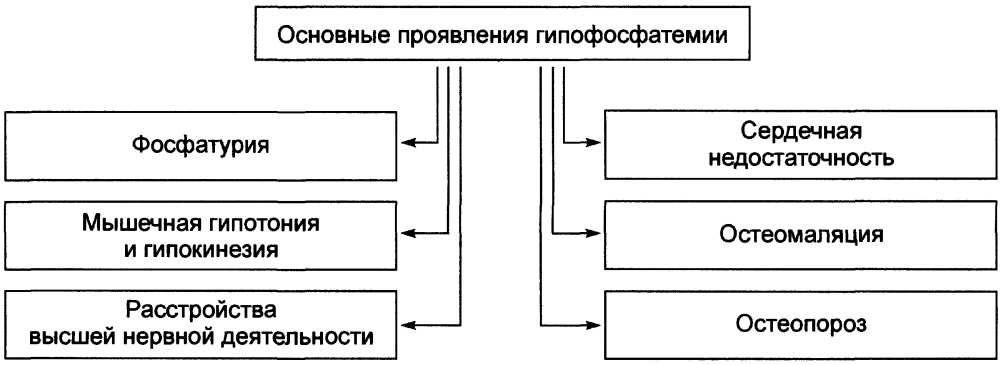


Рис. 12-8. Основные проявления гипофосфатемии.

- Расстройства ВНД. Они характеризуются заторможенностью, быстрой утомляемостью при выполнении интеллектуальной работы, потерей сознания.
- Мышечная гипотония и гипокинезия, иногда — дыхательная недостаточность в результате гиповентиляции, вызванной слабостью дыхательной мускулатуры.
- Сердечная недостаточность.

Вышеназванные расстройства являются в основном следствием нарушения энергетического обеспечения клеток.

- Остеопороз — дистрофические изменения в костной ткани с уменьшением её плотности. Является результатом деминерализации костей в связи с дефицитом в них солей кальция и фосфора.
- Остеомаляция — размягчение и деформация (искривление) костей. Развивается вследствие дефицита в них соединений кальция и фосфорной кислоты.
- Фосфатурия (более 100 мг/л).

Методы устранения гипофосфатемии

- Лечение основного заболевания.

Коррекция гиперпаратиреоидизма; дефектов процесса реабсорбции фосфатов в канальцах почек; состояний, сопровождающихся активацией гликолиза или развитием алкалоза, обеспечивает снижение степени гипофосфатемии или нормализацию уровня фосфатов в крови.

- Введение в организм препаратов фосфата (до 1500–2000 мг/сут) под контролем содержания фосфатов в сыворотке крови.

Необходимо соблюдать предосторожность при инъекции фосфатов в/в. Быстрое их введение и в высокой концентрации сопровождается образованием фосфата кальция. Развивающаяся в результате этого острая

гипокальциемия может привести к коллапсу, сердечной недостаточности, шоку, острой почечной недостаточности.

Нарушения обмена магния

В организме содержится до 25–30 г магния. Около 67% его входит в состав костной ткани, примерно 31% содержится внутриклеточно (в основном в мышечных клетках, где магний находится в комплексе с АТФ). По внутриклеточному содержанию магний уступает только калию. В сыворотке крови в норме 0,65–1,1 ммоль/л (1,3–2,2 мэкв/л) магния (25% Mg^{2+} связано с альбуминами и около 8% с глобулинами). Лишь около 1% магния содержится во внеклеточной жидкости (70% находится в ионизированном состоянии, около 30% связано с молекулами белка). Магний является кофактором почти 300 клеточных ферментов.

ГИПЕРМАГНИЕМИЯ

Гипермагниемия — повышение концентрации магния в сыворотке крови выше нормы (более 1,1 ммоль/л, или 2,2 мэкв/л).

Причины гипермагниемии

- Уменьшение выведения магния из организма почками. Наблюдается при нарушении экскреторной функции почек (например, при хроническом диффузном гломерулонефрите, нефрозах, пиелонефрите, почечной недостаточности).
- Избыточное поступление магния в организм вследствие:
  - † Приёма высоких доз ЛС, содержащих магний (например, антацида — окиси магния, слабительных).
  - † Внутривенного введения растворов солей магния женщинам с токсикозом беременности.
- Перераспределение магния из клеток в межклеточную жидкость и кровь при:
  - † Ацидозе (например, при хроническом ацидозе у пациентов с СД).
  - † Гипотиреозе.

Проявления и механизмы гипермагниемии

Проявления гипермагниемии указаны на рис. 12-9.

- Угнетение ВНД, вплоть до потери сознания («магнезиальный сон»). В основе этого лежит нарушение трансмембранного распределения ионов (обычно увеличение $[K^+]$ и $[Ca^{2+}]$).

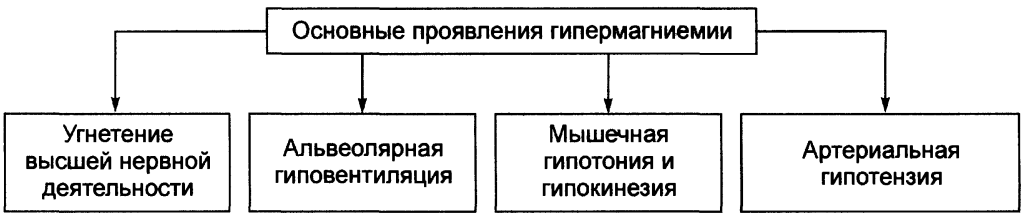


Рис. 12-9. Основные проявления гипермагниемии.

- Снижение альвеолярной вентиляции в результате угнетения активности нейронов дыхательного центра.
- Мышечная гипотония, гипокинезия, снижение дыхательных рефлексов, иногда параличи.
- Артериальная гипотензия.

Вышеуказанные изменения обусловлены торможением нервно-мышечной передачи, снижением нервной и мышечной возбудимости. Это связано с уменьшением содержания внутриклеточных K^+ и Ca^{2+}, увеличением их уровней, а также Mg^{2+} во внеклеточной жидкости.

Методы устранения гипермагниемии

- Лечение основного заболевания или ликвидация причины, приводящей к повышению уровня магния в крови (почечной недостаточности, гипотиреоза, ацидоза, прекращение или ограничение приёма ЛС, содержащих магний).
- Внутривенное введение изотонических растворов солей натрия и кальция (последний является функциональным антагонистом магния).
- При тяжёлом состоянии пациента проводится гемодиализ.

ГИПОМАГНИЕМИЯ

Гипомагниемия — уменьшение $[Mg^{2+}]$ в сыворотке крови ниже нормы (менее 0,6 ммоль/л, или 1,3 мэкв/л).

Причины гипомагниемии

- Недостаточное поступление магния в организм вследствие:
  - † Дефицита магния в пище. Наблюдается в результате длительного голодания.
  - † Нарушения всасывания соединений магния в кишечнике. Развивается при длительных поносах, злоупотреблении слабительными, синдромах мальабсорбции, ахолии, хронических энтеритах (магний абсорбируется в основном в тонкой кишке).

- Повышенное выведение магния из организма в результате:
  - † Первичных дефектов канальцев почек (страдает реабсорбция ионов, в том числе Mg^{2+}, развивается синдром почечного канальцевого ацидоза).
  - † Вторичного подавления процесса реабсорбции Mg^{2+} в канальцах почек (например, при гиперальдостеронизме, гипопаратиреозе, избыточном приёме диуретиков типа фуросемида или этакриновой кислоты, гиперкальциемии, гипофосфатемии).
- Перераспределение магния из крови в клетки при:
  - † Респираторном алкалозе, гиперинсулинемии, алкогольной абстиненции. При этих состояниях происходит облегчение транспорта Mg^{2+} в клетку из интерстициальной жидкости.
  - † Состояниях после устранения гиперпаратиреоидизма. У пациентов отмечается активация остеогенеза, сопровождающегося интенсификацией транспорта магния и кальция в костную ткань.

Проявления и механизмы гипомагниемии

Проявления гипомагниемии приведены на рис. 12-10.

- Увеличение нервно-мышечной возбудимости. Характеризуется тремором, спазмом мышц кистей и стоп, двигательным возбуждением.
- Тахикардия, аритмии сердца, повышение АД. Причины:
  - † Собственно дефицит магния в крови и межклеточной жидкости.

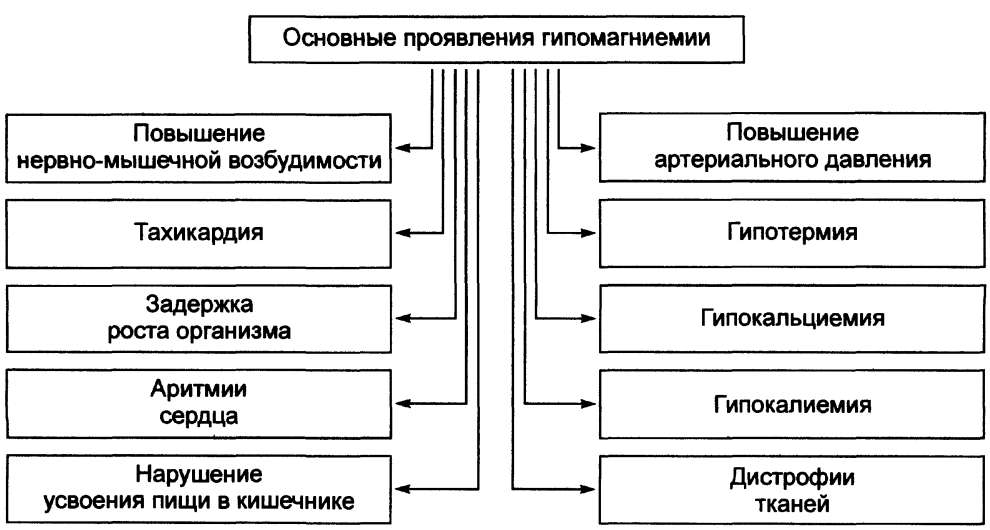


Рис. 12-10. Основные проявления гипомагниемии.

† Сопутствующая гипокальциемия. В этих условиях снижается порог возбудимости нервных и мышечных клеток (т.е. возрастает их возбудимость) и повышается проводимость клеточных мембран. Потенцировать эти отклонения может увеличение содержания внеклеточного калия, что характерно для гипомагниемии.

- Гипокальциемия. Обусловлена подавлением секреции ПТГ в условиях низкого содержания магния в организме.
- Гипокалиемия. Развивается в связи с торможением реабсорбции K^+ в почках под влиянием низкой концентрации в межклеточной жидкости и крови.

Отсюда следует, что у пациентов с гипомагниемией могут выявляться многие признаки гипокалиемии и гипокальциемии.

- Дистрофические расстройства в виде:

† Трофических эрозий и язв кожи. Вызваны снижением кинетических свойств магнийзависимых ферментов (фосфатаз, фосфотрансфераз и др.), нарушением обмена углеводов и белков.

† Генерализованной кальцификации тканей, особенно стенок сосудов, почек и хрящей. Этот феномен связан с повышенным транспортом кальция в ткани в условиях низкой концентрации магния в межклеточной жидкости.

- Нарушение усвоения пищи в кишечнике и обусловленные этим задержка роста и гипотермия, особенно у детей. Причины: снижение эффектов магния в активации ферментов (в том числе участвующих в мембранном пищеварении и клеточном метаболизме, особенно белков и углеводов).

Методы устранения гипомагниемии

- Ликвидация патологического состояния, вызвавшего снижение уровня магния в крови.
- Введение в организм препаратов магния (например, окиси магния, раствора сульфата магния).

Необходимо помнить, что даже при значительном дефиците магния в организме примерно половина вводимого катиона экскретируется почками.

- Увеличение в меню пациентов продуктов питания, богатых магнием (например, фасоли, гороха, пшена).

ГЛАВА 13

НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

В данной главе рассмотрена патофизиология расстройств кислотно-щелочного равновесия (КЩР). Дополнительные сведения по патологии КЩР содержатся в статьях «Нарушения обмена жидкости и электролитов», «Ацидоз» и «Алкалоз» в приложении «Справочник терминов».

Основные понятия

- **Концентрация ионов водорода** $[H^+]$ в клетках и биологических жидкостях — один из важных факторов обеспечения гомеостаза/гомеокинеза организма. Хотя величина $[H^+]$ во внеклеточной жидкости сравнительно мала (при pH 7,4 она составляет 40×10^{-9} моль/л), $[H^+]$ существенно влияет практически на все жизненно важные функции (например, на кинетику ферментативных реакций, физико-химическое и структурное состояние мембран, конформацию макромолекул, сродство Hb к кислороду, чувствительность рецепторов к БАВ, интенсивность генерации активных форм кислорода и липопероксидных процессов, возбудимость и проводимость нервных структур).
- **Отклонения $[H^+]$ от оптимального диапазона** приводят к нарушениям метаболизма, жизнедеятельности клеток (вплоть до их гибели), тканей, органов и организма в целом. Сдвиг показателя pH в диапазоне ±0,1 обусловливает расстройства дыхания и кровообращения; ±0,3 — потерю сознания, нарушения гемодинамики и вентиляции лёгких; в диапазоне ±0,4 и более — чреват гибелью организма.

$[H^+]$ в биологических жидкостях определяет их кислотно-щелочное равновесие.

• **Кислотно-щелочное равновесие** (КЩР) оценивают по величине pH — водородному показателю.

---

pH — отрицательный десятичный логарифм молярной $[H^+]$ в среде.

• pH жидких сред организма зависит от содержания в них органических и неорганических кислот и оснований.

· Кислота — вещество, которое в растворе является донором протонов.
· Основание — вещество, являющееся в растворе акцептором протонов.

• **Сильные кислоты** [HCl, H_2SO_4] и **сильные основания** [NaOH, KON, $Ca(OH)_2$] в организме не образуются, в разбавленных растворах полностью ионизированы. В отличие от них, **слабые кислоты** [уксусная — CH_3COOH, угольная — H_2CO_3] и **слабые основания** [гидрокарбонат калия — $KHCO_3$, гидрофосфат натрия — NaH_2PO_4] при растворении ионизируются не полностью.

• В организм с пищей поступают вода, белки, жиры, углеводы, минеральные соединения, витамины. При метаболизме из них образуется большое количество эндогенных кислот: молочная, угольная, пировиноградная, ацетоуксусная, β-оксимасляная, серная, соляная и др.

• **Эндогенные кислоты** подразделяют на летучие и нелетучие.

† **Нелетучие кислоты** не способны превращаться в газообразное вещество и не удаляются лёгкими. К основным нелетучим кислотам относятся серная (образуется при катаболизме белков и серосодержащих аминокислот метионина и цистеина), β-оксимасляная, ацетоуксусная, молочная, пировиноградная (образуются при неполном окислении жиров и углеводов). Ежедневно в организме образуется около 1 мэкв нелетучих кислот на 1 кг массы тела.

† **Летучие кислоты**. В живом организме образуется одна летучая кислота — угольная — (H_2CO_3). Она легко расщепляется на H_2O и CO_2. Углекислый газ выводится из организма лёгкими.

Показатели оценки кислотно-щелочного равновесия

Показатели оценки КЩР подразделяют на основные и дополнительные (табл. 13-1).

Основные показатели

Оценка КЩР и его сдвигов в клинической практике проводится с учётом нормального диапазона его основных показателей: pH, pCO_2, стандартного бикарбоната плазмы крови — SB (Standart Bicarbonate), буферных оснований

Таблица 13-1. Показатели кислотно-щелочного равновесия

Показатель	Значения СИ	Традиционные единицы
Основные		
pH крови:		
артериальной	7,37–7,45	
венозной	7,34–7,43	
капиллярной	7,35–7,45	
pCO_2	4,3–6,0 кПа	33–46 мм рт.ст.
Стандартный бикарбонат плазмы крови (SB)	22–26 ммоль/л	
Буферные основания капиллярной крови (BB)	44–53 ммоль/л	
Избыток оснований капиллярной крови (BE)	−3,4 ÷+2,5 ммоль/л	
Дополнительные		
КТ крови		0,5–2,5 мг%
МК крови		6–16 мг%
ТК суточной мочи	20–40 ммоль/л	
Аммиак суточной мочи (NH_4)	10–107 ммоль/сут (20–50 ммоль/л)	

капиллярной крови — BB (Buffer Base) и избытка оснований капиллярной крови — BE (Base Excess). Учитывая, что $[H^+]$ крови адекватно отражает этот показатель в разных областях организма, а также простоту процедуры взятия крови для анализа, основные показатели КЩР исследуют именно в плазме крови.

Дополнительные показатели

С целью более точного выяснения причины и механизма развития негазовых форм нарушений КЩР определяют ряд дополнительных показателей крови (КТ, МК) и мочи (титруемая кислотность — ТК и аммиак).

Механизмы устранения сдвигов кислотно-щелочного равновесия

Учитывая важность поддержания $[H^+]$ в сравнительно узком диапазоне для оптимальной реализации процессов жизнедеятельности, в эволюции сформировались системные, хорошо интегрированные механизмы регуляции этого параметра в норме и устранения его сдвигов при развитии патологии. В норме в организме образуется почти в 20 раз больше кислых продуктов, чем основных (щелочных). В связи с этим в организме доминируют системы, обеспечивающие нейтрализацию, экскрецию и секрецию избытка соединений с кислыми свойствами. К этим системам относятся химические буферные системы и физиологические механизмы регуляции КЩР.

ХИМИЧЕСКИЕ БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

Химические буферные системы представлены в основном бикарбонатным, фосфатным, белковым и гемоглобиновым буферами. Буферные системы начинают действовать сразу же при увеличении или снижении [H^+], а следовательно, представляют собой первую мобильную и действенную систему компенсации сдвигов pH. Например, буферы крови способны устранить умеренные сдвиги КЩР в течение 10—40 с. Ёмкость и эффективность буферных систем крови весьма высока (табл. 13-2).

Таблица 13-2. Относительная ёмкость буферов крови (%)

Буфер	Плазма крови	Эритроциты
Гидрокарбонатный	35	18
Гемоглобиновый		35
Белковый	7	
Фосфатный	1	4
Общая ёмкость	43	57

По Б.И. Ткаченко, 1994.

Принцип действия химических буферных систем заключается в трансформации сильных кислот и сильных оснований в слабые. Эти реакции реализуются как внутри- так и внеклеточно (в крови, межклеточной, спинномозговой и других жидких средах), но в большем масштабе — в клетках.

Гидрокарбонатная буферная система

Гидрокарбонатная буферная система — основной буфер крови и межклеточной жидкости. Она составляет около половины буферной ёмкости крови и более 90% — плазмы и интерстициальной жидкости. Гидрокарбонатный буфер внеклеточной жидкости состоит из смеси угольной кислоты — H_2CO_3 и гидрокарбоната натрия — $NaHCO_3$. В клетках в состав соли угольной кислоты входят калий и магний.

Гидрокарбонатный буфер — система открытого типа, она ассоциирована с функцией внешнего дыхания и почек. Система внешнего дыхания поддерживает оптимальный уровень pCO_2 крови (и как следствие — концентрацию H_2CO_3), а почки — содержание аниона HCO_3^-. Именно это обеспечивает функционирование системы HCO_3^-/H_2CO_3 в качестве эффективного и ёмкого буфера внеклеточной среды даже в условиях образования большого количества нелетучих кислот (табл. 13-3).

Гидрокарбонатная буферная система используется как важный диагностический показатель состояния КЩР организма в целом.

Фосфатная буферная система

Фосфатная буферная система играет существенную роль в регуляции КЩР внутри клеток, особенно канальцев почек. Это обусловлено более высокой

Таблица 13-3. Начальные сдвиги и компенсаторные реакции при нарушениях кислотно-щелочного равновесия

Нарушение КЩР	Начальный сдвиг КЩР	Реакция компенсации
Дыхательный ацидоз	↓ pH, ↑ pCO2	↑ HCO_3^-
Дыхательный алкалоз	↑ pH, ↓ pCO2	↓ HCO_3^-
Негазовый ацидоз	↓ pH ↓ HCO_3^-	↓ pCO2
Негазовый алкалоз	↑ pH ↑ HCO_3^-	↑ pCO2

концентрацией фосфатов в клетках в сравнении с внеклеточной жидкостью (около 8% общей буферной ёмкости). Фосфатный буфер состоит из двух компонентов: щелочного (Na_2HPO_4) и кислого (NaH_2PO_4).

Эпителий канальцев почек содержит компоненты буфера в максимальной концентрации, что обеспечивает его высокую мощность. В крови фосфатный буфер способствует поддержанию («регенерации») гидрокарбонатной буферной системы. При увеличении уровня кислот в плазме крови (содержащей и гидрокарбонатный, и фосфатный буфер) увеличивается концентрация H_2CO_3 и уменьшается содержание $NaHCO_3$:

$$\mathbf{H_2CO_3 + Na_2HPO_4 \Leftrightarrow NaHCO_3 + NaH_2PO_4.}$$

В результате избыток угольной кислоты устраняется, а уровень $NaHCO_3$ возрастает.

Белковая буферная система

Белковая буферная система — главный внутриклеточный буфер. Он составляет примерно три четверти буферной ёмкости внутриклеточной жидкости.

Компонентами белкового буфера являются слабодиссоциирующий белок с кислыми свойствами (белок-COOH) и соли сильного основания (белок-COONa). При нарастании уровня кислот они взаимодействуют с солью белка с образованием нейтральной соли и слабой кислоты. При увеличении концентрации оснований реакция их происходит с белком с кислыми свойствами. В результате вместо сильного основания образуется слабоосновная соль.

Гемоглобиновая буферная система

Гемоглобиновая буферная система — наиболее ёмкий буфер крови — составляет более половины всей её буферной ёмкости. Гемоглобиновый буфер состоит из кислого компонента — оксигенированного Hb — HbO_2 и основного — неоксигенированного. HbO_2 примерно в 80 раз сильнее диссоциирует с отдачей в среду H^+, чем Hb. Соответственно, он больше связывает катионов, главным образом K^+.

Основная роль гемоглобиновой буферной системы заключается в её участии в транспорте CO_2 от тканей к лёгким.

- В капиллярах большого круга кровообращения HbO_2 отдаёт кислород. В эритроцитах CO_2 взаимодействует с H_2O и образуется H_2CO_3. Эта кислота диссоциирует на HCO_3^- и H^+, который соединяется с Hb. Анионы HCO_3^- из эритроцитов выходят в плазму крови, а в эритроциты поступает эквивалентное количество анионов Cl^-. Остающиеся в плазме крови ионы Na^+ взаимодействуют с HCO_3^- и благодаря этому восстанавливают её щелочной резерв.
- В капиллярах лёгких, в условиях низкого pCO_2 и высокого pO_2 Hb присоединяет кислород с образованием HbO_2. Карбаминовая связь разрывается, в связи с чем высвобождается CO_2. При этом HCO_3^- из плазмы крови поступает в эритроциты (в обмен на ионы Cl^-) и взаимодействует с H^+, отщепившимся от Hb в момент его оксигенации. Образующаяся H_2CO_3 под влиянием карбоангидразы расщепляется на CO_2 и H_2O. CO_2 диффундирует в альвеолы и выводится из организма.

Карбонаты костной ткани

Карбонаты костной ткани функционируют как депо для буферных систем организма. В костях содержится большое количество солей угольной кислоты: карбонаты кальция, натрия, калия и др. При остром увеличении содержания кислот (например, при острой сердечной, дыхательной или почечной недостаточности, шоке, коме и других состояниях) кости могут обеспечивать до 30–40% буферной ёмкости. Высвобождение карбоната кальция в плазму крови способствует эффективной нейтрализации избытка H^+. В условиях хронической нагрузки кислыми соединениями (например, при хронической сердечной, печёночной, почечной, дыхательной недостаточности) кости могут обеспечивать до 50% буферной ёмкости биологических жидкостей организма.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Наряду с мощными и быстродействующими химическими системами в организме функционируют органные механизмы компенсации и устранения сдвигов КЩР. Для их реализации и достижения необходимого эффекта требуется больше времени — от нескольких минут до нескольких часов. К наиболее эффективным физиологическим механизмам регуляции КЩР относят процессы, протекающие в лёгких, почках, печени и ЖКТ.

Лёгкие

Лёгкие обеспечивают устранение или уменьшение сдвигов КЩР путём изменения объёма альвеолярной вентиляции. Это достаточно мобильный механизм — уже через 1–2 мин после изменения объёма альвеолярной вентиляции компенсируются или устраняются сдвиги КЩР.

- Причиной изменения объёма дыхания является прямое или рефлекторное изменение возбудимости нейронов дыхательного центра.

- Снижение pH в жидкостях организма (плазма крови, СМЖ) является специфическим рефлекторным стимулом увеличения частоты и глубины дыхательных движений. Вследствие этого лёгкие выделяют избыток CO_2 (образующийся при диссоциации угольной кислоты). В результате содержание H^+ ($HCO_3^- + H^+ = H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$) в плазме крови и других жидкостях организма снижается.
- Повышение pH в жидких средах организма снижает возбудимость инспираторных нейронов дыхательного центра. Это приводит к уменьшению альвеолярной вентиляции и выведению из организма CO_2, т.е. к гиперкапнии. В связи с этим в жидких средах организма возрастает уровень угольной кислоты, диссоциирующей с образованием H^+, — показатель pH снижается.

Следовательно, система внешнего дыхания довольно быстро (в течение нескольких минут) способна устранить или уменьшить сдвиги pH и предотвратить развитие ацидоза или алкалоза: увеличение вентиляции лёгких в 2 раза повышает pH крови примерно на 0,2; снижение вентиляции на 25% может уменьшить pH на 0,3-0,4.

Почки

Почки обеспечивают активное выведение из организма с мочой ряда веществ с кислыми или основными свойствами, а также поддерживают концентрацию бикарбонатов крови. К главным механизмам уменьшения или устранения сдвигов КЩР крови, реализуемых нефронами почек, относят ацидогенез, аммониогенез, секрецию фосфатов и K^+,Na^+-обменный механизм.

- **Ацидогенез**. Этот энергозависимый процесс, протекающий в эпителии дистальных отделов нефрона и собирательных трубочек, обеспечивает секрецию в просвет канальцев H^+ в обмен на реабсорбируемый Na^+ (рис. 13-1).

Количество секретируемого H^+ эквивалентно его количеству, попадающему в кровь с нелетучими кислотами и H_2CO_3. Реабсорбированный из просвета канальцев в плазму крови Na^+ участвует в регенерации плазменной гидрокарбонатной буферной системы (рис. 13-2).

- **Аммониогенез**, как и ацидогенез, реализует эпителий канальцев нефрона и собирательных трубочек. Аммониогенез осуществляется путём окислительного дезаминирования аминокислот, преимущественно (примерно 2/3) — глутаминовой, в меньшей мере — аланина, аспарагина, лейцина, гистидина. Образующийся при этом аммиак диффундирует в просвет канальцев. Там NH_3^+ присоединяет ион H^+ с образованием иона аммония (NH_4^+). Ионы NH_4^+ замещают Na^+ в солях и выделяются преимущественно в виде NH_4Cl и $(NH_4)_2SO_4$. В кровь при этом поступает эквивалентное количество гидрокарбоната натрия, обеспечивающего регенерацию гидрокарбонатной буферной системы.
- Секреция фосфатов осуществляется эпителием дистальных канальцев при участии фосфатной буферной системы:

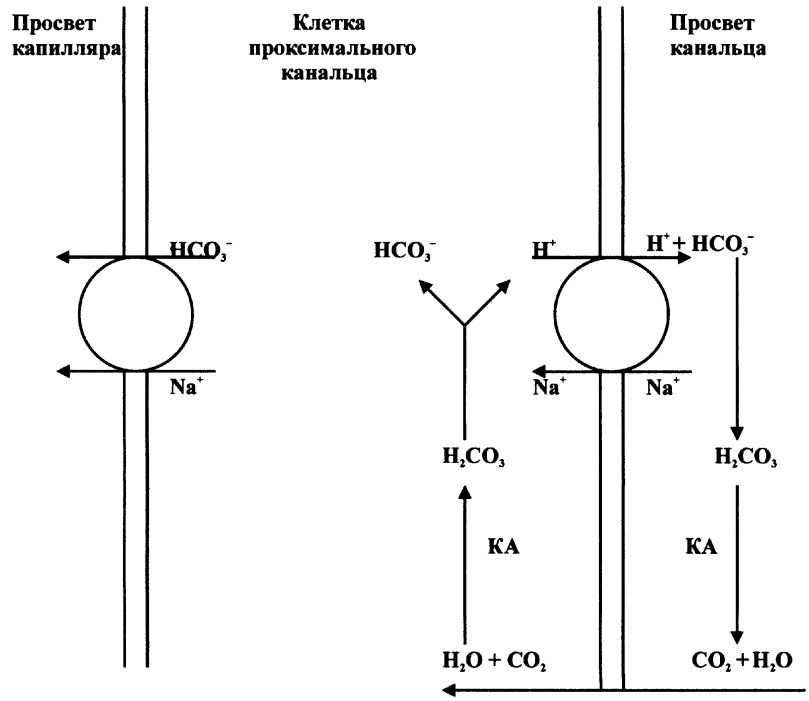


Рис. 13-1. Реабсорбция HCO3- в клетках проксимального отдела. КА — карбоангидраза.

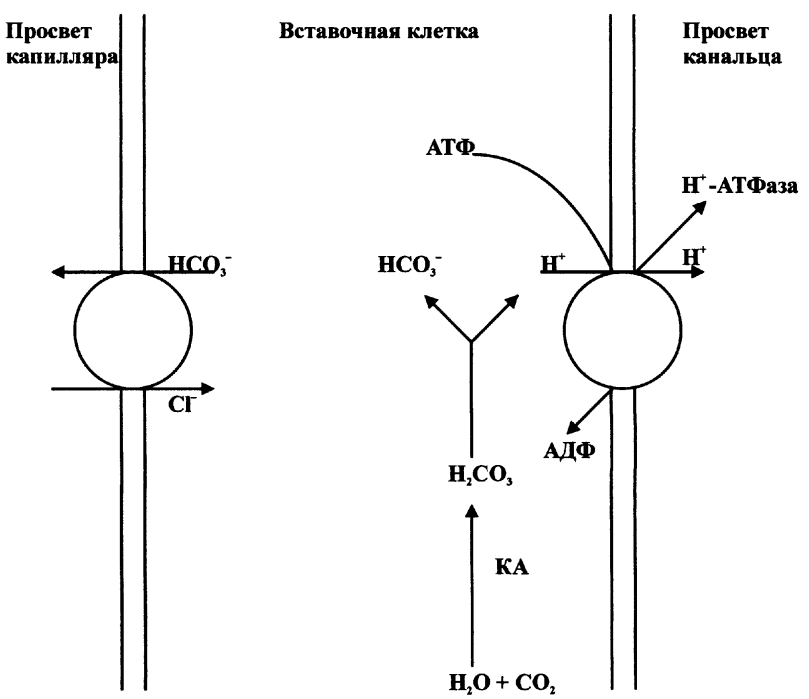


Рис. 13-2. Секреция H^+ клетками канальцев и собирательных трубочек. КА — карбоангидраза.

$Na_2HPO_4 + H_2CO_3 \Leftrightarrow NaH_2PO_4 + NaHCO_3$.

Образующийся гидрокарбонат натрия реабсорбируется в кровь и поддерживает гидрокарбонатный буфер, а NaH_2PO_4 выводится из организма с мочой.

Таким образом, секреция H^+ эпителием канальцев при реализации трёх описанных выше механизмов (ацидогенеза, аммониогенеза, секреции фосфатов) сопряжена с образованием гидрокарбоната и поступлением его в плазму крови. Это обеспечивает постоянное поддержание одной из наиболее важных, ёмких и мобильных буферных систем — гидрокарбонатной и как следствие — эффективное устранение или уменьшение опасных для организма сдвигов КЩР.

- **K^+,Na^+-обменный механизм**, реализуемый в дистальных отделах нефрона и начальных участках собирательных трубочек, обеспечивает обмен Na^+ первичной мочи на K^+, выводящийся в неё эпителиальными клетками. Реабсорбированный Na^+ в жидких средах организма участвует в регенерации гидрокарбонатной буферной системы. K^+,Na^+-обмен контролируется альдостероном. Более того, альдостерон регулирует (увеличивает) объём секреции и экскреции H^+.

Таким образом, почечные механизмы устранения или уменьшения сдвигов КЩР осуществляются путём экскреции H^+ и восстановления резерва гидрокарбонатной буферной системы в жидких средах организма.

Печень

Печень играет существенную роль в компенсации сдвигов КЩР. В ней, с одной стороны, действуют общие внутри- и внеклеточные буферные системы (гидрокарбонатная, белковая и др.), с другой стороны, в гепатоцитах осуществляются различные реакции метаболизма, имеющие прямое отношение к устранению расстройств КЩР.

- Синтез белков крови, входящих в белковую буферную систему. В печени образуются все альбумины, а также фибриноген, протромбин, проконвертин, проакцелерин, гепарин, ряд глобулинов и ферментов.
- Образование аммиака, способного нейтрализовать кислоты как в самих гепатоцитах, так и в плазме крови и в межклеточной жидкости.
- Синтез глюкозы из неуглеводных веществ — аминокислот, глицерина, лактата, пирувата. Включение этих органических нелетучих кислот при образовании глюкозы обеспечивает снижение их содержания в клетках и биологических жидкостях. Так, МК, которую многие органы и ткани не способны метаболизировать, в гепатоцитах примерно на 80% трансформируется в H_2O и CO_2, а оставшееся количество ресинтезируется в глюкозу. Таким образом, лактат превращается в нейтральные продукты.
- Выведение из организма нелетучих кислот — глюкуроновой и серной при детоксикации продуктов метаболизма и ксенобиотиков.
- Экскреция в кишечник кислых и основных веществ с жёлчью.

Желудок и кишечник

Желудок участвует в демпфировании сдвигов КЩР главным образом путём изменения секреции соляной кислоты: при защелачивании жидких сред организма этот процесс тормозится, а при закислении — усиливается. Кишечник способствует уменьшению или устранению сдвигов КЩР посредством:

- Секреции кишечного сока, содержащего большое количество гидрокарбоната. При этом в плазму крови поступает H^+.
- Изменения количества всасываемой жидкости. Это способствует нормализации водного и электролитного баланса в клетках, во внеклеточной и других биологических жидкостях и как следствие — нормализации pH.
- Реабсорбции компонентов буферных систем (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO_3^-).

Поджелудочная железа способствует компенсации сдвигов КЩР при помощи гидрокарбоната. Его секреция увеличивается при алкалозах и уменьшается в условиях ацидоза.

Классификация расстройств кислотно-щелочного равновесия

Расстройства КЩР классифицируют по нескольким критериям (табл. 13-4).

АЦИДОЗ И АЛКАЛОЗ

Ацидоз — типовая форма нарушения КЩР, характеризующаяся относительным или абсолютным избытком в организме кислот.

Таблица 13-4. Виды нарушений кислотно-щелочного равновесия

Критерии	Виды нарушений КЩР
Направленность изменений $[H^+]$ и pH	Ацидозы, алкалозы
Причины, вызвавшие нарушения КЩР	Эндогенные, экзогенные
Степень компенсированности нарушений КЩР	Компенсированные, субкомпенсированные, некомпенсированные
Причины и механизмы развития нарушений КЩР	Газовые
	Негазовые:
	метаболические
	выделительные (почечные, желудочные, кишечные)
	экзогенные
	Смешанные (комбинированные)

В крови при ацидозе наблюдается абсолютное или относительное повышение $[H^+]$ и уменьшение pH ниже нормы (условно — ниже средней величины pH, принимаемой за 7,39).

Алкалоз — типовая форма нарушения КЩР, характеризующаяся относительным или абсолютным избытком в организме оснований.

В крови при алкалозе отмечается абсолютное или относительное снижение $[H^+]$ или увеличение pH (условно — выше средней величины pH, принимаемой за 7,39).

ЭНДОГЕННЫЕ И ЭКЗОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ

По этому критерию расстройства КЩР подразделяют на эндогенные и экзогенные.

- **Эндогенные причины** сдвигов КЩР являются наиболее частыми и значимыми в клинической практике. Это объясняется тем, что при многих расстройствах жизнедеятельности различных органов и тканей нарушаются функции как химических буферных систем, так и физиологических механизмов поддержания оптимального КЩР в организме.
- **Экзогенные причины** нарушений КЩР: избыточное поступление в организм веществ кислого или щелочного характера.
  - † ЛС, применяемые с нарушением дозировки и/или схемы лечения (например, салицилаты; растворы для искусственного питания, включающие белки, содержащие кислые вещества: NH_4Cl, аргинин□HCl, лизин□HCl, гистидин. При их катаболизме образуется H^+).
  - † Токсичные вещества, употребляемые случайно или осознанно (например, метанол, этиленгликоль, паральдегид, соляная кислота).
  - † Продукты питания. Ацидоз нередко развивается у лиц, пользующихся синтетическими диетами (содержат аминокислоты с кислыми свойствами). Потребление в большом количестве щелочных минеральных вод и молока может привести к развитию алкалоза.

КОМПЕНСИРОВАННОСТЬ НАРУШЕНИЙ КЩР

Определяющим параметром степени компенсированности нарушений КЩР является величина pH.

- Компенсированными сдвигами КЩР считаются такие, при которых pH крови не отклоняется за пределы диапазона нормы: 7,35–7,45. За среднюю (нейтральную) величину условно принимают 7,39. Отклонения pH в диапазонах:

  7,38–7,35 — компенсированный ацидоз;

  7,40–7,45 — компенсированный алкалоз.

При компенсированных формах нарушений КЩР возможны изменения абсолютной концентрации компонентов гидрокарбонатной буферной системы (H_2CO_3 и $NaHCO_3$). Однако соотношение $[H_2CO_3]/[NaHCO_3]$ сохраняется в диапазоне нормы (т.е. 20/1).

- Некомпенсированными нарушениями КЩР называют такие, при которых pH крови выходит за диапазон нормы:

  pH 7,34 и ниже — некомпенсированный ацидоз;

  pH 7,46 и выше — некомпенсированный алкалоз.

Некомпенсированные ацидозы и алкалозы характеризуются значительными отклонениями как абсолютной концентрации H_2CO_3 и $NaHCO_3$, так и их соотношения.

- Некоторые авторы выделяют так называемые субкомпенсированные ацидозы и алкалозы.

  pH 7,29 — субкомпенсированный ацидоз (ниже 7,29 — некомпенсированный ацидоз);

  pH 7,56 — субкомпенсированный алкалоз (выше 7,56 — некомпенсированный алкалоз).

ГАЗОВЫЕ И НЕГАЗОВЫЕ РАССТРОЙСТВА КЩР

По критерию «причины и механизмы развития» расстройства КЩР подразделяют на газовые, негазовые и на смешанные (комбинированные).

Газовые расстройства КЩР

Газовые (респираторные) расстройства КЩР (независимо от механизма развития) характеризуются первичным изменением содержания в организме CO_2 и как следствие — концентрации угольной кислоты в соотношении:

$[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$.

При газовом ацидозе знаменатель соотношения (т.е. концентрация угольной кислоты) увеличивается, при газовом алкалозе — уменьшается.

- **Компенсированность**. Обычно газовые ацидозы и алкалозы длительное время остаются компенсированными. Это обусловлено как активацией физиологических механизмов компенсации (в основном благодаря мобильному уменьшению объёма альвеолярной вентиляции — увеличение при газовом ацидозе и снижение при газовом алкалозе), так и эффектами буферных систем.

- **Причина развития газовых расстройств КЩР**: нарушения альвеолярной вентиляции. В результате этого объём вентиляции лёгких перестаёт соответствовать потребностям (он выше или ниже) газообмена организма за определённое время.

Нарушения альвеолярной вентиляции

† **Снижение объёма альвеолярной вентиляции ведёт к развитию респираторного ацидоза.**

Газовый (респираторный) ацидоз возникает вследствие накопления избытка CO_2 в крови и последующего увеличения концентрации в ней угольной кислоты. При этом соотношение $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ уменьшается за счёт увеличения значения знаменателя. Такое изменение — характерный признак респираторного ацидоза, наблюдающегося при обструкции дыхательных путей (при бронхиальной астме, бронхитах, эмфиземе лёгких, аспирации инородных тел), нарушении растяжимости лёгких (например, при пневмонии или гемотораксе, ателектазе, инфаркте лёгкого, парезе диафрагмы), увеличении функционального «мёртвого» пространства (например, при пневмосклерозе или гипоперфузии ткани лёгкого), нарушении регуляции дыхания (например, при энцефалитах, расстройствах мозгового кровообращения, полиомиелите).

† **Повышенное образование эндогенного CO_2 приводит к развитию респираторного ацидоза.**

Усиленная продукция CO_2 в организме (не компенсированная вентиляцией лёгких) через некоторое время ведёт к развитию газового ацидоза. Такие изменения наблюдаются при активации катаболических процессов у пациентов с лихорадкой, сепсисом, длительными судорогами различного генеза, тепловом ударе, а также при парентеральном введении большого количества углеводов (например, глюкозы). Включение избытка углеводов в метаболизм также сопровождается повышенным образованием CO_2. Таким образом, и в данной ситуации накопление в организме CO_2 является результатом неадекватной (недостаточной) вентиляции лёгких.

† **Повышение эффективной альвеолярной вентиляции ведёт к развитию респираторного алкалоза.**

При гипервентиляции (увеличенная эффективная альвеолярная вентиляция) объём вентиляции лёгких превышает необходимый для адекватного выведения CO_2, образующегося в организме за данный промежуток времени. Гипервентиляция лёгких обусловливает гипокапнию (снижение pCO_2 в крови), снижение уровня угольной кислоты в крови и развитие газового (респираторного) алкалоза. Соотношение $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ увеличивается за счёт уменьшения знаменателя, $[H^+]$ снижается, а pH крови увеличивается.

Газовый алкалоз развивается при высотной и горной болезнях; невротических и истерических состояниях; повреждении головного мозга (сотрясении, инсульте, новообразовании); заболеваниях лёгких (например, при пневмонии, астме); при гипертиреозе; выраженной лихорадочной реакции; интоксикации ЛС (например, салицилатами, симпатомиметиками, прогестагенами); почечной недостаточности; чрезмерном и длительном болевом или термическом раздражении; гипертермических и ряде других состояний. Кроме того, развитие газового алкалоза возможно при нарушении режима ИВЛ, приводящем к гипервентиляции.

Избыточное поступление в организм углекислого газа ведёт к развитию респираторного ацидоза.

Избыточное поступление углекислого газа в организм (с последующим образованием угольной кислоты) наблюдается при подаче газовой смеси для дыхания с неадекватно повышенным содержанием CO_2 (например, в скафандрах, подводных лодках, летательных аппаратах) или при нахождении большого количества людей в замкнутом пространстве (например, в шахте или небольшом помещении).

Негазовые нарушения КЩР

Негазовые (нереспираторные) нарушения КЩР характеризуются первичным изменением содержания гидрокарбоната в соотношении:

$[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$.

При негазовых ацидозах числитель соотношения (т.е. концентрация гидрокарбонатов) уменьшается, а при негазовых алкалозах увеличивается.

• **Причины развития негазовых нарушений КЩР**

† Расстройства обмена веществ.

† Нарушения экскреции кислых и основных соединений почками.

† Потеря кишечного сока.

† Потеря желудочного сока.

† Введение в организм экзогенных кислот или оснований.

• **Виды**

Негазовые нарушения КЩР характеризуются развитием трёх видов расстройств: метаболических, выделительных и экзогенных ацидозов и алкалозов.

• **Общая характеристика** негазовых расстройств КЩР

† **Негазовые ацидозы**

Наиболее характерные проявления негазовых ацидозов:

‡ Увеличение (компенсаторное) альвеолярной вентиляции. Наблюдается при всех острых и в большинстве случаев хронически протекающих ацидозов. При тяжёлом ацидозе может регистрироваться глубокое и шумное дыхание — периодическое дыхание *Куссмауля*. Нередко его обозначают как «ацидотическое дыхание».

Причина: увеличение содержания H^+ в плазме крови (и других биологических жидкостях) — стимул для инспираторных нейронов дыхательного центра. Однако по мере уменьшения pCO_2 и нарастания степени повреждения нервной системы возбудимость дыхательного центра снижается: развивается периодическое дыхание.

‡ Нарастающее угнетение нервной системы и ВНД. Это проявляется сонливостью, заторможенностью, сопором, комой (например, при ацидозе у пациентов с СД).

Причины: нарушения энергетического обеспечения нейронов мозга, вызванные снижением его кровоснабжения; дисбалансом ионов, а также последующие изменения физико-химических и электрофизиологических свойств нейронов дыхательного центра, ведущие к снижению их возбудимости.

‡ Недостаточность кровообращения.

Причины: снижение тонуса сосудов с развитием артериальной гипотензии (вызванное гипокапнией), вплоть до коллапса, и уменьшение сердечного выброса.

‡ Снижение кровотока в мозге, миокарде и почках. Это усугубляет нарушение функций нервной системы, сердца, а также обусловливает олигурию (уменьшение диуреза).

‡ Гиперкалиемия.

Причина: транспорт избытка ионов H^+ в клетку в обмен на K^+, выходящий в межклеточную жидкость и плазму крови.

‡ Гиперосмия. Этот признак при негазовом ацидозе обозначается как гиперосмолярный синдром.

Причины: увеличение концентрации K^+ в крови вследствие повреждения клеток и повышение содержания Na^+ в плазме крови вследствие «вытеснения» ионов натрия из их связи с молекулами белков избытком H^+.

‡ Отёки.

Причины:

§ Гиперосмия тканей в связи с увеличением диссоциации органических и неорганических соединений (электролитов) в условиях ацидоза.

§ Гиперонкия тканей в результате повышения гидролиза и дисперсности белковых молекул при увеличении содержания ионов H^+ в жидкостях.

§ Снижение реабсорбции жидкости в микрососудах в связи с венозным застоем, характерным для недостаточности кровообращения.

§ Повышение проницаемости стенок артериол и прекапилляров в условиях ацидоза.

‡ Потеря ионов Ca^{2+} костной тканью с развитием остеодистрофии.

§ Причина: расходование гидрокарбоната и фосфата кальция костной ткани на забуферивание избытка H^+ в крови и других жидкостях организма. Этот процесс регулирует ПТГ. Стимулом для повышенного образования гормона является снижение концентрации Ca^{2+} в крови в связи с его включением в буферные системы. В результате развивается остеопороз, остеодистрофия, у детей — рахит.

§ Указанные изменения кальциевого обмена и состояния костной ткани получили название «феномен расплаты» за компенсацию негазового ацидоза.

† Негазовые алкалозы

При всем разнообразии вариантов негазовых алкалозов они имеют ряд общих, закономерно развивающихся признаков. К числу основных относятся:

‡ Гипоксия.

Причины:

§ Гиповентиляция лёгких, обусловленная снижением $[H^+]$ в крови и как следствие — уменьшением функциональной активности инспираторных нейронов дыхательного центра.

§ Увеличение сродства Hb к кислороду вследствие уменьшения содержания H^+ в крови. Это вызывает снижение диссоциации HbO_2 и поставки кислорода тканям.

‡ Гипокалиемия.

Причины:

§ Увеличение выведения K^+ почками в условиях альдостеронизма.

§ Активация обмена Na^+ на K^+ в дистальных отделах канальцев почек в связи с повышением в первичной моче $[Na^+]$.

§ Потеря K^+ (хотя и в ограниченном объёме) в связи со рвотой.

Последствия:

§ Транспорт H^+ в клетку с развитием в ней ацидоза.

§ Нарушения обмена веществ, особенно торможение протеосинтеза.

§ Ухудшение нервно-мышечной возбудимости.

‡ Недостаточность центрального и органно-тканевого кровотока.

Причины:

§ Снижение тонуса стенок артериол в связи с нарушением энергообеспечения и ионного обмена.

§ Артериальная гипотензия, развивающаяся при уменьшении тонуса артериол, сердечного выброса, а также вследствие гиповолемии.

‡ Нарушение микрогемоциркуляции, вплоть до признаков капиллярно-трофической недостаточности.

Причины:

§ Расстройства центрального и органно-тканевого кровотока.

§ Нарушение агрегатного состояния крови в связи с гемоконцентрацией (наиболее выражено при повторной рвоте и полиурии).

‡ Ухудшение нервно-мышечной возбудимости, проявляющееся мышечной слабостью, нарушением перистальтики желудка и кишечника.

Причины: гипокалиемия и изменение содержания других ионов в крови и межклеточной жидкости, а также гипоксия клеток.

‡ Расстройства функций органов и тканей, вплоть до их недостаточности.

Причины: гипоксия, гипокалиемия и нарушения нервно-мышечной возбудимости.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

В этом разделе рассмотрены респираторные, метаболические, выделительные и экзогенные ацидозы и алкалозы, а также смешанные (комбинированные) расстройства КЩР.

Респираторный ацидоз

Респираторный ацидоз характеризуется снижением pH крови и гиперкапнией (повышением pCO_2 крови более 40 мм рт.ст.). При этом линейной зависимости между степенью гиперкапнии и клиническими признаками респираторного ацидоза нет. Последние во многом определяются причиной гиперкапнии, особенностями основного заболевания и реактивностью организма пациента.

ПРИЧИНЫ И ПРИЗНАКИ РЕСПИРАТОРНОГО АЦИДОЗА

- Компенсированный ацидоз, как правило, существенных изменений в организме не вызывает.
- Некомпенсированный ацидоз приводит к значительным нарушениям жизнедеятельности организма и развитию в нём комплекса характерных изменений.

Причина и наиболее значимые признаки респираторного ацидоза

Причина: нарастающая гиповентиляция лёгких. Она является главным фактором возникновения газового ацидоза (при спазме бронхиол или обтурации дыхательных путей).

Механизм спазма бронхиол: повышение холинергических эффектов в условиях значительного ацидоза. Это является результатом:

† Увеличенного высвобождения ацетилхолина из нервных терминалей.

† Повышения чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину.

Проявления респираторного ацидоза. Опасность бронхоспазма в условиях ацидоза заключается в возможности формирования порочного патогенетического круга «бронхоспазм → нарастание pCO_2 → быстрое снижение pH → усиление бронхоспазма → дальнейшее увеличение pCO_2».

• Расширение артериол мозга, развитие артериальной гиперемии ткани мозга, повышение внутричерепного давления.

Причины: длительная значительная гиперкапния и гиперкалиемия.

Механизм: снижение базального мышечного тонуса стенок артериол мозга в условиях продолжительно повышенного pCO_2, pH и гиперкалиемии.

Проявления повышенного внутричерепного давления:

† сначала головная боль и психомоторное возбуждение,

† затем сонливость и заторможенность.

Сдавление вещества головного мозга приводит также к повышению активности нейронов блуждающего нерва. Это, в свою очередь, вызывает:

† артериальную гипотензию,

† брадикардию,

† иногда остановку сердца.

• Спазм артериол и ишемия органов (кроме мозга!).

Причины

† Гиперкатехоламинемия, наблюдающаяся в условиях ацидоза.

† Гиперсенситизация α-адренорецепторов периферических артериол.

Проявления

Ишемия тканей и органов сопровождается полиорганной дисфункцией. Однако, как правило, доминируют признаки ишемии почек: при значительном повышении pCO_2 *снижается* почечный кровоток и объём клубочковой фильтрации и *увеличивается* масса циркулирующей крови. Это значительно повышает нагрузку на сердце и при хроническом респираторном ацидозе (например, у пациентов с дыхательной недостаточностью) может привести к снижению сократительной функции сердца, т.е. к сердечной недостаточности.

• Нарушение тока крови и лимфы в сосудах микроциркуляторного русла.

Причины

† Спазм артериол в тканях и органах (за исключением мозга!).

† Сердечная недостаточность, ведущая к снижению перфузионного давления крови в артериолах и нарушению её оттока по венулам.

Проявления

У многих пациентов расстройства микрогемоциркуляции становятся одним из главных патогенетических звеньев развития полиорганных расстройств.

• Гипоксемия и гипоксия.

Причины

† Гиповентиляция лёгких.

† Нарушение перфузии лёгких в связи с сердечной недостаточностью.

† Уменьшение сродства Hb к кислороду (является следствием гиперкапнии).

† Нарушение процессов биологического окисления в тканях (обусловлено нарушением микрогемоциркуляции, гипоксемией, снижением активности ферментов тканевого дыхания, а при тяжёлом ацидозе и гликолиза).

• Дисбаланс ионов: увеличение содержания ионов K^+ в межклеточной жидкости, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипохлоремия.

Причины

† Гипоксия и нарушения энергетического обеспечения клеток.

† Увеличение концентрации H^+ во внеклеточной жидкости. При этом вхождение H^+ в клетки сопровождается выходом из них K^+.

Последствия. Значительная гиперкалиемия обусловливает снижение порога возбудимости клеток, в том числе кардиомиоцитов. Это нередко приводит к сердечным аритмиям, включая фибрилляцию.

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО АЦИДОЗА

Имеются срочные и долговременные механизмы компенсации респираторного ацидоза. Обе группы механизмов направлены на нейтрализацию избытка H^+, образующихся при диссоциации угольной кислоты.

Срочная компенсация респираторного ацидоза

Механизм срочной компенсации респираторного ацидоза реализуется при участии химических буферных систем организма, а также Cl^-—HCO_3^--обменного механизма (антипорта) эритроцитов (рис. 13-3).

• Гемоглобиновый буфер эритроцитов является наиболее ёмким среди механизмов компенсации респираторного ацидоза. Избыток H^+ связывается неоксигенированным Hb эритроцитов.

• Белковая буферная система клеток снижает $[H^+]$ во внеклеточной жидкости в результате обмена на внутриклеточный K^+, что может сопровождаться гиперкалиемией.

• Белковый и фосфатный буферы костной ткани также активируются при значительном снижении pH.

• Белковый буфер плазмы крови вносит определённый (хотя и не очень большой) вклад в нейтрализацию H^+ в крови, акцептируя его анионными лигандами белков и высвобождая в плазму Na^+ (с развитием гипернатриемии).

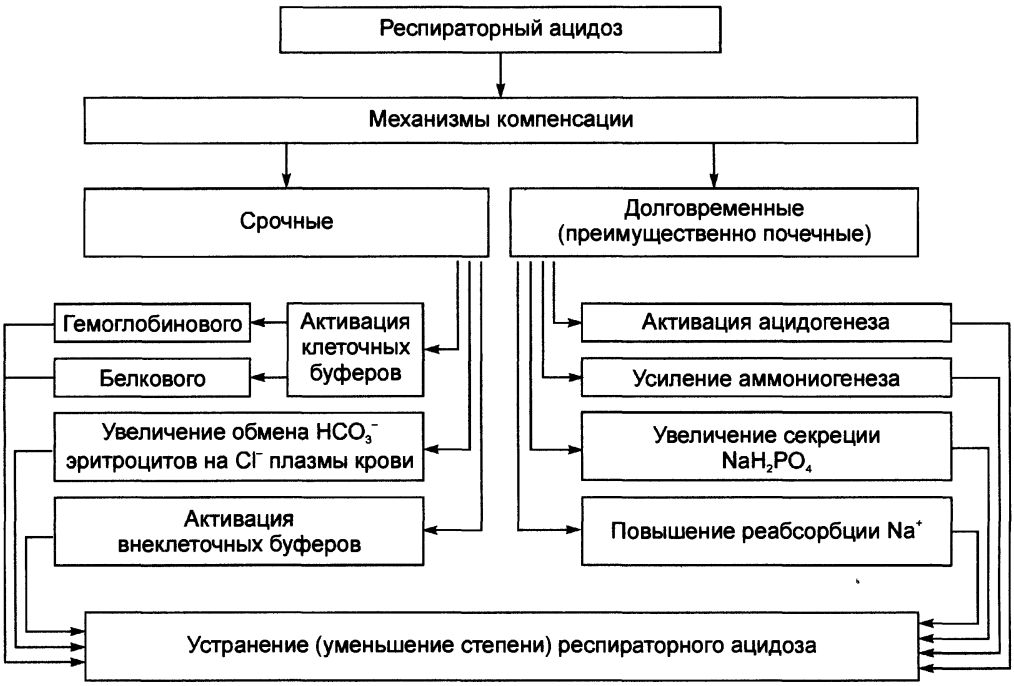


Рис. 13-3. Механизмы компенсации респираторного ацидоза.

• Анионы HCO_3^- выходят из эритроцитов в обмен на Cl^- плазмы, восполняют её гидрокарбонатный буфер и тем самым способствуют устранению ацидоза.

Долговременная компенсация респираторного ацидоза

Механизм долговременной компенсации длительно сохраняющегося респираторного ацидоза реализуется почками. Для достижения эффекта требуется 3–4 сут (отсюда и название механизма). При респираторном ацидозе в почках активизируются:

- ацидогенез,
- аммониогенез,
- секреция NaH_2PO_4,
- K^+, Na^+-обмен.

Указанные механизмы одновременно обеспечивают реабсорбцию в кровь гидрокарбоната и Na^+, что восполняет расход гидрокарбонатной буферной системы.

ТИПИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЩР ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ АЦИДОЗЕ

Основной патогенетический фактор: увеличение pCO_2 в крови.

• Типичные изменения показателей КЩР при газовом ацидозе (капиллярная кровь):

pH ↓	$[H]$ ↑
pCO_2 ↑ — основное нарушение	$[HCO_2^-]$ ↑ — реакция компенсации

• Пример изменения показателей КЩР (капиллярная кровь) при некомпенсированном газовом ацидозе:

pH 7,33	pCO_2 53 мм рт. ст.
SB 23 ммоль/л	BB 46 ммоль/л
BE +2 ммоль/л	

У пациента приступ бронхиальной астмы.

Респираторный алкалоз

Респираторный алкалоз характеризуется увеличением pH и гипокапнией (снижением pCO_2 крови до 35 мм рт.ст. и более).

ПРИЧИНА И ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ РЕСПИРАТОРНОГО АЛКАЛОЗА

Причина газового алкалоза: гипервентиляция лёгких. При этом объём альвеолярной вентиляции выше необходимого для выведения того количества CO_2, которое образуется в процессе обмена веществ за определённый период времени.

Основные признаки газового алкалоза

• Нарушения центрального и органно-тканевого кровообращения.

Причины:

† Повышение тонуса стенок артериол головного мозга, ведущее к его ишемии.

† Повышение тонуса стенок сосудов головного мозга, ведущее к его ишемии.

† Снижение тонуса стенок артериол в органах и тканях (кроме мозга!).

Это, в свою очередь, приводит к:

‡ развитию артериальной гипотензии,

‡ депонированию крови в расширенных сосудах,

‡ уменьшению ОЦК,

‡ снижению венозного давления,

‡ уменьшению объёма крови, притекающей к сердцу,

‡ уменьшению ударного и сердечного выбросов.

Указанная цепь изменений кровообращения уменьшает кровоснабжение тканей и органов, включая сердце. Это ещё более усугубляет системные

расстройства кровообращения, что замыкает гемодинамический порочный круг при газовом алкалозе.

- Гипоксия.

Причины:

† Недостаточность кровообращения.

† Увеличение сродства Hb к кислороду, снижающее диссоциацию HbO_2 в тканях.

† Нарушение (в условиях респираторного алкалоза) карбоксилирования пировиноградной кислоты и превращения её в оксалоацетат, а также восстановления последнего в малат. Помимо усугубления энергодефицита, описанные расстройства создают условия для развития метаболического ацидоза.

† Угнетение гликолиза в условиях гипоксии: снижение pCO_2 до 15—18 мм рт.ст. сопровождается торможением активности многих ферментов гликолиза.

- Гипокалиемия, развивающаяся в значительной мере в связи с транспортом K^+ из межклеточной жидкости в клетки в обмен на H^+.
- Мышечная слабость, проявляющаяся гиподинамией, парезом кишечника, параличами скелетной мускулатуры. Указанные расстройства являются в основном результатом гипокалиемии.
- Нарушения ритма сердца — пароксизмы тахикардии, экстрасистолия — также обусловлены гипокалиемией. При снижении уровня K^+ в плазме крови до 2 ммоль/л развивается гиперполяризация плазмолеммы кардиомиоцитов, нередко приводящая к остановке сердца в систоле.
- Гипервентиляционная тетания вследствие:

† Снижения $[K^+]$ в межклеточной жидкости в связи с повышенным связыванием K^+ альбуминами.

† Уменьшения концентрации H^+ в межклеточной жидкости. pH плазмы крови является важным фактором, регулирующим связывание Ca^{2+} альбуминами: уменьшение $[H^+]$ (при алкалозе) активирует фиксацию Ca^{2+} белками.

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО АЛКАЛОЗА

Устранение респираторного алкалоза достигается при участии двух групп механизмов: срочных и долговременных. Как те, так и другие обеспечивают: 1) снижение в плазме крови и в других биологических жидкостях концентрации HCO_3^- и 2) повышение pCO_2 и как следствие — концентрации H_2CO_3 (рис. 13-4).

Рис. 13-4. Механизмы компенсации респираторного алкалоза.

Срочная компенсация респираторного алкалоза

- Снижение объёма альвеолярной вентиляции в связи с подавлением активности инспираторных нейронов при уменьшении pCO_2 крови. Этот экстренный механизм включается при алкалозе, развивающемся в результате гипервентиляции, и обусловливает восстановление уровня углекислоты в организме.
- Активация внутриклеточных буферных систем: гидрокарбонатного, белкового, гемоглобинового, фосфатного. Это обеспечивает выход H^+ из клетки в межклеточную жидкость и далее в кровь в обмен на K^+ и Na^+.
- Активация гликолиза с интенсивным образованием молочной и пировиноградной кислот, что приводит к уменьшению pH крови (снижение концентрации H^+ и увеличение HCO_3 активирует гликолитические реакции).

• Выход внутриклеточного Cl^- в межклеточную жидкость в обмен на HCO_3^-. Это обеспечивает снижение концентрации гидрокарбоната как в интерстиции, так и в плазме крови и как следствие — уменьшение pH.

Активация внеклеточных буферных систем значимой роли в устранении газового алкалоза не играет в связи с их малой ёмкостью по генерации H^+.

Долговременные механизмы компенсации респираторного алкалоза

Долговременные механизмы устранения респираторного алкалоза реализуются преимущественно почками:

- Торможением ацидогенеза в связи с повышенной концентрацией HCO^-_3 в эпителии дистальных отделов нефронов.
- Активацией калийуреза.
- Увеличением выведения из крови в мочу Na_2HPO_4.
- Торможением аммониогенеза. Последнее происходит при угнетении в условиях алкалоза активности глутаминазы и снижения количества глутамата, поступающего в митохондрии.

ТИПИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЩР ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ АЛКАЛОЗЕ

Основной патогенетический фактор: снижение pCO_2 в крови.

• Типичные направления изменений показателей КЩР (капиллярная кровь) при газовом алкалозе:

pH ↑	[H] ↓
pCO_2 ↓ — основное нарушение	$[HCO_3^-]$ ↓ — реакция компенсации

• Пример изменения показателей КЩР (капиллярная кровь) при компенсированном газовом алкалозе:

pH 7,44	pCO_2 29 мм рт.ст.
SB 24,5 ммоль/л	BE +4 ммоль/л
BB 47 ммоль/л	

Кровь взята у пациентки после приступа истерии.

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз — одна из наиболее частых и опасных форм нарушения КЩР. Такой ацидоз может наблюдаться при сердечной недостаточности, многих типах гипоксии, нарушениях функций печени и почек по нейтрализации и экскреции кислых веществ, истощении буферных систем (например, в результате кровопотери или гипопротеинемии).

ПРИЧИНЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

- Нарушения метаболизма, приводящие к накоплению избытка нелетучих кислот и других веществ с кислыми свойствами.
  - † Лактат-ацидоз и повышение уровня пировиноградной кислоты в тканях (например, при различных типах гипоксии: дыхательной, сердечно-сосудистой, гемической, тканевой; длительной интенсивной физической работе, при которой возрастает образование МК, а её окисление снижено в связи с дефицитом кислорода; поражениях печени).
  - † Накопление других органических и неорганических кислот, образующихся при развитии патологических процессов, поражающих большие массивы тканей и органов. Развитие такого варианта метаболического ацидоза наблюдается при обширных ожогах кожи и слизистых оболочек; различных видах воспалений (например, при роже, перитоните, гнойном плеврите); массивных травмах (например, при синдроме длительного раздавливания, множественных травмах тела).
  - † Кетоацидоз (за счёт ацетона, ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот), как правило, наблюдается у пациентов с СД; при продолжительном голодании, особенно с дефицитом углеводов; при длительных лихорадочных состояниях; алкогольной интоксикации; обширных ожогах и воспалениях.
- Недостаточность буферных систем и физиологических механизмов по нейтрализации и выведению избытка нелетучих кислот из организма.

ТИПИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЩР

Основной патогенетический фактор: истощение HCO_3^- (гидрокарбонатного буфера) в связи с накоплением нелетучих соединений (лактата, КТ).

- Типичные направления изменений показателей КЩР (капиллярная кровь) при всех негазовых ацидозах:

pH	↓	$[HCO_3]$	↓ (основное нарушение)
$[H^+]$	↑	pCO_2	↓ (реакция компенсации)

- Пример изменения показателей КЩР (капиллярная кровь) при некомпенсированном метаболическом ацидозе:

pH	7,30	BE	−5 ммоль/л
pCO_2	33 мм рт.ст.	КТ	7,5 мг%
SB	19 ммоль/л	ТК мочи	39 ммоль/л
BB	38 ммоль/л		

Пациент поступил в клинику с предварительным диагнозом «сахарный диабет».

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

Механизмы компенсации метаболического ацидоза по скорости их включения и длительности функционирования подразделяются на срочные и долговременные (рис. 13-5).

Срочные механизмы устранения метаболического ацидоза

Срочные механизмы устранения метаболического ацидоза заключаются в активизации:

- Гидрокарбонатной буферной системы межклеточной жидкости и плазмы крови. Эта система способна устранять даже значительный ацидоз (благодаря её большой буферной ёмкости).

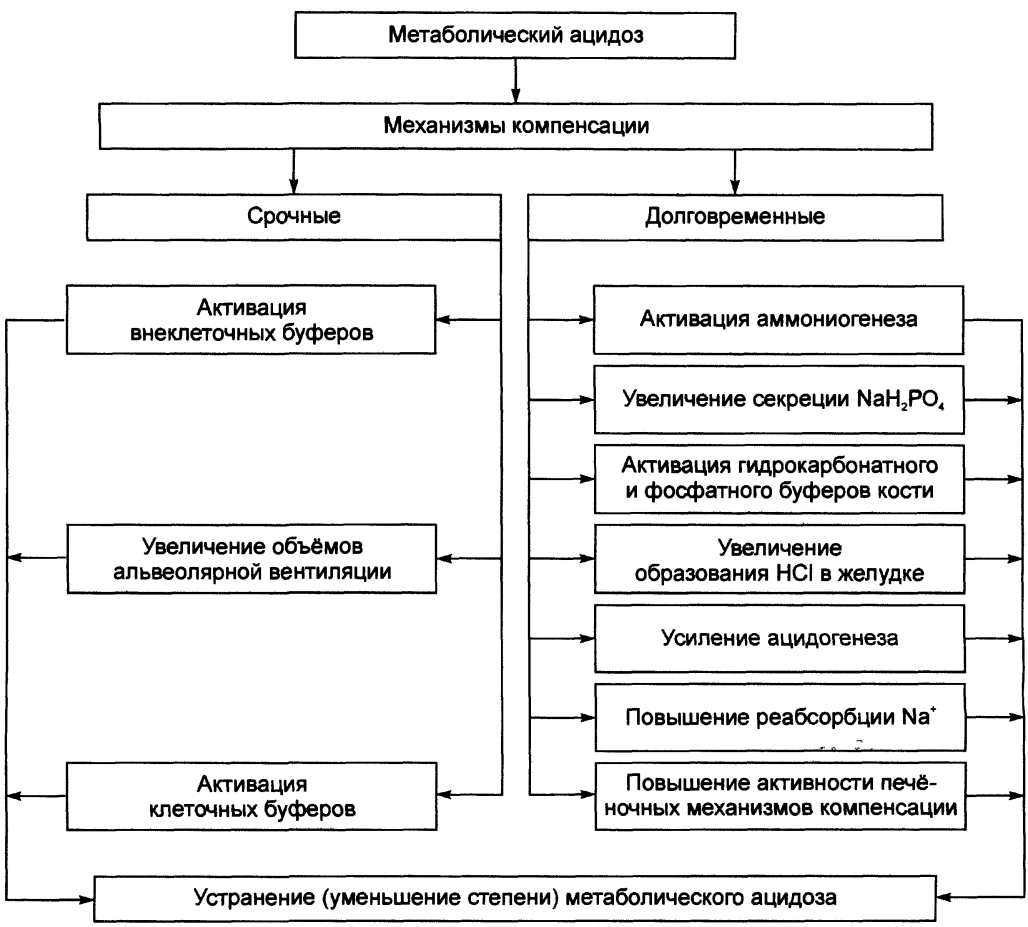


Рис. 13-5. Механизмы компенсации метаболического ацидоза.

- Гидрокарбонатного буфера эритроцитов и других клеток. Это происходит при значительной кислотной нагрузке на организм.
- Белковой буферной системы клеток различных тканей. Наблюдается в условиях значительного накопления нелетучих кислот в организме.
- Гидрокарбонатного и гидрофосфатного буферов костной ткани.
- Дыхательного центра, что обеспечивает увеличение объёма альвеолярной вентиляции, быстрое выведение из организма CO_2 и часто нормализацию pH. Существенно, что «буферная мощность» системы внешнего дыхания в условиях метаболического ацидоза примерно в 2 раза больше, чем всех химических буферов. Однако функционирование только этой системы абсолютно недостаточно для нормализации pH без участия химических буферов.

Долговременные механизмы компенсации метаболического ацидоза

Долговременные механизмы компенсации метаболического ацидоза реализуются в основном почками и в существенно меньшей мере при участии буферов костной ткани, печени и желудка.

- Почечные механизмы. При развитии метаболического ацидоза активируются:
  - † аммониогенез (главный механизм),
  - † ацидогенез,
  - † секреция однозамещённых фосфатов (NaH_2PO_4),
  - † Na^+, K^+-обменный механизм.

  В совокупности почечные механизмы обеспечивают увеличение секреции H^+ в дистальном отделе почечных канальцев и реабсорбцию гидрокарбоната в проксимальном отделе нефрона.
- Участие буферов костной ткани (гидрокарбонатного и фосфатного) при хроническом ацидозе также сохраняется.
- Печёночные механизмы компенсации заключаются в интенсификации образования аммиака и глюконеогенеза, детоксикации веществ с участием глюкуроновой и серной кислот и с последующим выведением их из организма.
- Хроническое течение метаболического ацидоза характеризуется также увеличением образования соляной кислоты обкладочными клетками желудка.

Благодаря активации указанных механизмов метаболический ацидоз может быть компенсирован: pH не снижается ниже 7,35. Однако при недостаточности буферных систем и физиологических механизмов устранения сдвига КЩР pH крови понижается за пределы нормы. В этих случаях возможны существенные расстройства жизнедеятельности организма, включая развитие комы.

Метаболический алкалоз

Метаболический алкалоз характеризуется повышением pH крови и увеличением концентрации бикарбоната. Понятие о метаболическом алкалозе наиболее спорное в патофизиологии КЩР.

- Часть состояний, характеризующихся увеличением pH крови, является результатом накопления избытка щелочей в связи с расстройством экскреторной функции почек, т.е. почечной недостаточностью. Следовательно, эти состояния относятся к выделительным почечным формам алкалоза (см. ниже).
- Другая категория расстройств КЩР с увеличением показателя pH крови и других жидкостей обусловлена потерей организмом кислого содержимого (за счёт HCl) желудка при рвоте или через фистулу желудка. Описанный вариант алкалоза называют выделительным желудочным алкалозом (см. ниже).
- Категория алкалозов, возникающих при энтеральном или парентеральном попадании в организм избытка оснований, известна как «экзогенные алкалозы».
- В клинической практике метаболическими алкалозами обоснованно называют состояния, возникающие в результате расстройств обмена ионов Na^+, Ca^{2+} и K^+. Именно они и рассматриваются ниже.

ПРИЧИНЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА

- **Первичный гиперальдостеронизм**. Является результатом патологического процесса, первично поражающего клубочковую зону коркового вещества надпочечников: её опухоли (аденома, карцинома) или гиперплазии. Эти состояния сопровождаются гиперпродукцией альдостерона.
- **Вторичный гиперальдостеронизм**. Развивается в результате стимуляции продукции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечника воздействиями вненадпочечникового происхождения, т.е. вторично. К числу основных среди последних относятся:
  - † Увеличение содержания в крови ангиотензина II (например, у пациентов с хронической артериальной гипертензией или гиповолемией).
  - † Блокада или снижение синтеза в надпочечнике глюкокортикоидов и андрогенов, что сопровождается компенсаторным увеличением продукции альдостерона.
  - † Гиперплазия юкстагломерулярного аппарата (например, при синдроме *Барттера*).
  - † Увеличение содержания в крови АКТГ, стимулирующего синтез кортикостероидов.

• **Гипофункция паращитовидных желёз**. Это сопровождается снижением содержания в крови Ca^{2+} (гипокальциемией) и повышением концентрации Na_2HPO_4 (гиперфосфатемией).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА

Развитие метаболического алкалоза включает несколько звеньев. К основным патогенетическим звеньям относятся избыточные:

• секреция эпителием канальцев почек в первичную мочу H^+ и K^+,

• реабсорбция Na^+ из первичной мочи в кровь,

• накопление в клетках H^+ с развитием внутриклеточного ацидоза,

• задержка в клетках Na^+,

• гипергидратация клеток в связи с повышением осмотического давления, обусловленного избытком Na^+.

Указанные эффекты реализуются через каскад обменных реакций (в том числе благодаря изменению активности Na^+,K^+-АТФазы и как следствие — метаболизма Na^+ и K^+), контролируемых альдостероном. Поэтому данный вид нарушения КЩР и называют метаболическим алкалозом.

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА

Механизмы компенсации метаболического алкалоза направлены на снижение концентрации гидрокарбоната в плазме крови и других внеклеточных жидкостях. Однако в организме практически нет достаточно эффективных механизмов устранения алкалоза.

В зависимости от времени (скорости) включения механизмы компенсации метаболического алкалоза подразделяют на срочные и долговременные (рис. 13-6).

Срочные механизмы устранения метаболического алкалоза

• Клеточные механизмы компенсации.

† Активация реакций метаболизма (гликолиза, цикла трикарбоновых кислот), обеспечивающих образование нелетучих органических кислот: молочной, пировиноградной, кетоглутаровой и др.

Кислоты повышают содержание H^+ в клетках, диффундируют во внеклеточную жидкость (где они снижают концентрацию HCO_3^-), а также попадают в плазму крови (где также устраняют избыток аниона HCO_3^-).

† Действие белкового буфера, высвобождающего H^+ в цитозоль и далее — в интерстициальную жидкость в обмен на Na^+.

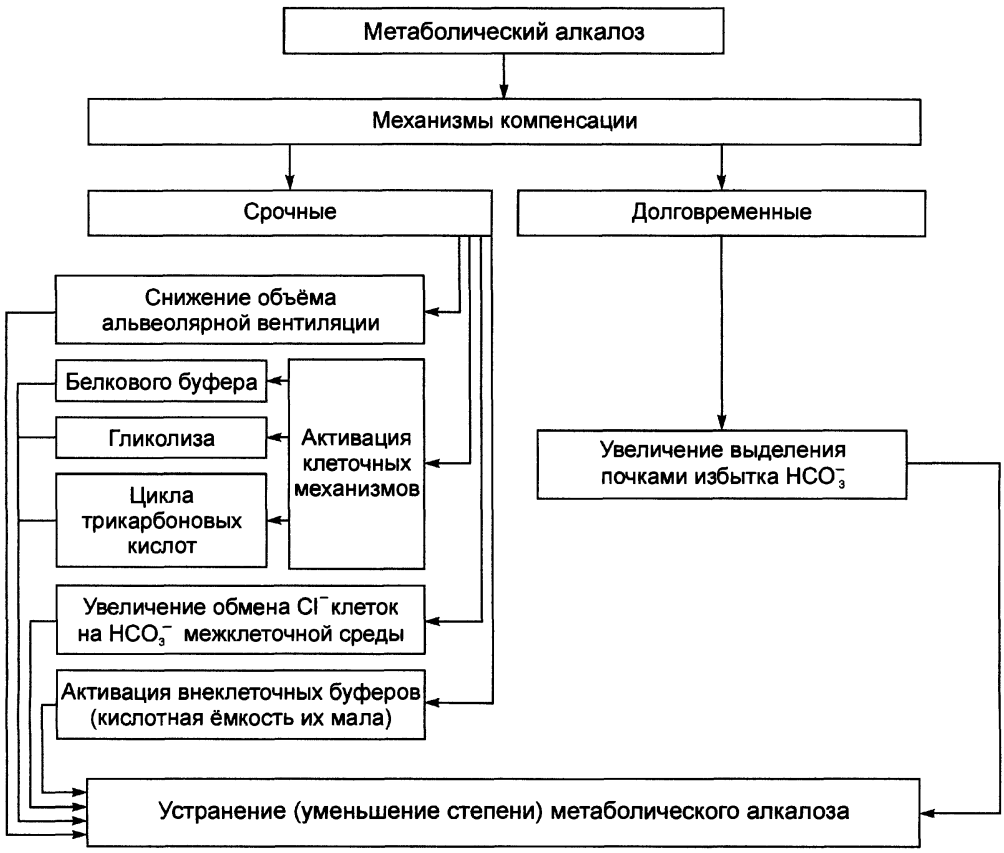


Рис. 13-6. Механизмы компенсации метаболического алкалоза.

† Транспорт избытка ионов HCO_3^- из межклеточной жидкости в цитоплазму в обмен на эквивалентное количество Cl^-.

Этот механизм действует главным образом в эритроцитах.

Относительная роль клеточных механизмов в уменьшении степени метаболического алкалоза достаточно значима: показано, что они способны забуферить около 30% щелочи.

- Внеклеточные буферные системы не имеют существенного значения в устранении алкалоза. Это связано с тем, что основным буфером плазмы крови и внеклеточной жидкости в данных условиях является белковый. Однако, диссоциация H^+ от белковых молекул невелика. Данный механизм нейтрализует лишь около 1% оснований.

- Снижение объёма альвеолярной вентиляции. Эта реакция является результатом увеличения в жидких средах организма содержания гидрокарбоната. В связи с этим повышаются pCO_2, концентрация угольной кислоты и образующегося при её диссоциации H^+. В результате этого pH снижается.

Долговременные механизмы компенсации метаболического алкалоза

Долговременная компенсация метаболического алкалоза осуществляется при участии почек: в них происходит выведение из организма избытка HCO_3^-. Однако значение этого механизма ограничивается по мере нарастания степени алкалоза (в связи с возрастанием порога реабсорбции гидрокарбоната).

ТИПИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЩР

Основные патологические факторы: увеличение HCO_3^-, гипокалиемия.

- Типичные направления изменений показателей КЩР (капиллярная кровь) при всех негазовых алкалозах:

pH ↑	$[H^+]$ ↓
$[HCO_3^-]$↑(основное нарушение)	pCO_2 ↑ (реакция компенсации)

- Пример типичного изменения показателей КЩР (капиллярная кровь) при компенсированном метаболическом алкалозе:

pH 7,44	pCO2 46 мм рт.ст.
SB 27 ммоль/л	BB 53 ммоль/л
BE +3 ммоль/л	

Результаты дополнительных исследований: повышение содержания альдостерона в крови, гипокалиемия, признаки болезни *Иценко-Кушинга.*

Выделительные расстройства кислотно-щелочного равновесия

Выделительные расстройства КЩР являются результатом нарушения выделения из организма (избыточной потерей им или задержкой в нём) кислот либо оснований с развитием ацидозов или алкалозов.

ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫЕ АЦИДОЗЫ

Виды, причины развития и примеры выделительных ацидозов рассмотрены на рис. 13-7.

Механизмы компенсации выделительного ацидоза (рис. 13-8) аналогичны таковым при метаболическом ацидозе. Они включают срочные (клеточные и неклеточные буферы) и долговременные реакции. Важно, что при почечном выделительном ацидозе ренальные механизмы устранения избытка нелетучих кислот из организма малоэффективны. Это существенно осложняет состояние пациента, поскольку другие механизмы долговременной компенсации выделительного ацидоза (активация печёночных метаболических и экскреторных процессов, гидрокарбонатного и фосфатного буферов костной ткани, увеличение

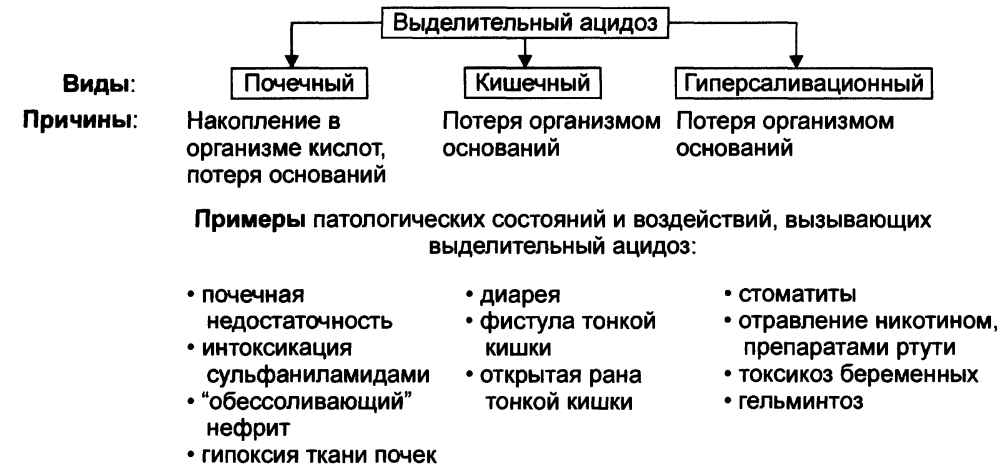


Рис. 13-7. Виды выделительного ацидоза.

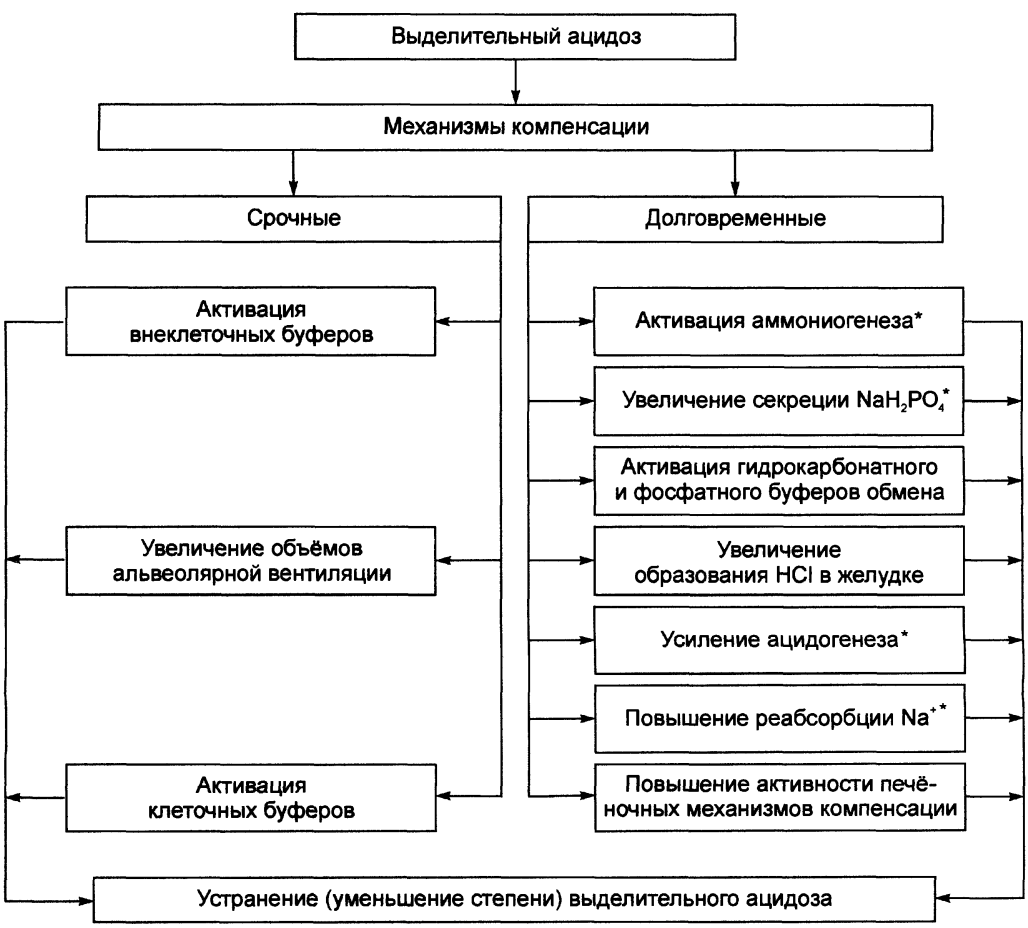


Рис. 13-8. Механизмы компенсации выделительного ацидоза. *При почечном выделительном ацидозе малоэффективны.

синтеза HCl в обкладочных клетках желудка) не всегда способны ликвидировать избыток H^+ в организме.

Примеры типичных изменений показателей КЩР (капиллярная кровь)

Некомпенсированный почечный выделительный ацидоз

pH 7,28 | pCO_2 35 мм рт.ст.
SB 16,5 ммоль/л | BB 35 ммоль/л
BE −9 ммоль/л | ТК мочи 8 ммоль/л
NH4+ суточной мочи 17 ммоль/л

Пациент находится на лечении с диагнозом «хронический диффузный гломерулонефрит».

Основной патогенетический фактор: нарушение выведения из организма кислых валентностей почками.

Компенсированный кишечный выделительный ацидоз

pH 7,36 | pCO_2 36 мм рт.ст.
SB 14 ммоль/л | BB 24 ммоль/л
BE −8 ммоль/л

У пациента свищ тонкой кишки с длительной потерей кишечного сока.

Основной патогенетический фактор: выведение из организма оснований с кишечным соком.

ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫЕ АЛКАЛОЗЫ

Виды, причины развития и примеры выделительных алкалозов приведены на рис. 13-9.

• Потеря организмом HCl желудка.

Причина: рвота желудочным содержимым (например, при токсикозе беременных, пилороспазме, пилоростенозе, нарушениях кишечной проходимости) или отсасывание его через зонд. Этот вариант выделительного алкалоза обозначают как желудочный (гастральный).

• Повышение выделения из организма почками Na^+, сочетающееся с задержкой гидрокарбоната.

Причины:

† Приём диуретиков (ртутьсодержащих, фуросемида, этакриновой кислоты).

Механизмы:

‡ Торможение реабсорбции Na^+ и воды. В результате Na^+ выводится из организма в повышенном количестве, а содержание щелочных анионов гидрокарбоната в плазме крови возрастает. Это и приводит к развитию выделительного почечного алкалоза.

Рис. 13-9. Виды выделительного алкалоза.

‡ Выделение вместе с Na^+ и Cl^-, что вызывает гипохлоремию. Описанный вариант выделительного почечного алкалоза обозначают ещё как гипохлоремический.

‡ Развитие гиповолемии и гипокалиемии, усугубляющих состояние пациента. Например, гипокалиемия обусловливает транспорт H^+ в клетку из межклеточной жидкости, что потенцирует алкалоз.

† Наличие в клубочковом фильтрате почек так называемых плохо всасываемых анионов. К ним относятся анионы нитрата, сульфата, продуктов метаболизма некоторых антибиотиков (пенициллин), которые плохо реабсорбируются в проксимальном отделе канальцев нефрона. В организм эти анионы поступают с пищей или ЛС. Накопление плохо реабсорбируемых анионов в первичной моче сопровождается усилением экскреции почками K^+ и развитием гипокалиемии, активацией транспорта H^+ в клетки из межклеточной жидкости, а также выделения H^+ в первичную мочу и реабсорбции HCO_3^-. Все эти изменения обусловливают прогрессирующий почечный алкалоз.

† Гиповолемия (развивающаяся, например, при повторных кровопотерях, рвоте, диарее, усиленном потоотделении). Уменьшение ОЦК активирует систему ренин-ангиотензин-альдостерон. В связи с этим развивается вторичный альдостеронизм. Альдостерон, как известно, повышает выведение из организма K^+ и Na^+ и реабсорбцию HCO_3 . Последнее усугубляет степень алкалоза.

Все вышеописанные варианты выделительного алкалоза называют почечными (ренальными).

• Повышенное выделение из организма K^+ кишечником.

Причины: злоупотребление слабительными, частые клизмы.

Механизмы развития:

† Интенсивное выведение с кишечным содержимым K^+ приводит к гипокалиемии. Это стимулирует транспорт в клетки H^+ из межклеточной жидкости с развитием алкалоза, как внутриклеточного, так и в плазме крови. Эта разновидность расстройства КЩР — выделительный кишечный (энтеральный) алкалоз.

† Потеря (наряду с K^+) жидкости и развитие гиповолемии.

† Гиповолемия, в свою очередь, сопровождается вторичным гиперальдостеронизмом.

† Гиперальдостеронизм увеличивает выведение из организма с мочой H^+ и K^+, т.е. развивается выделительный почечный алкалоз.

Следовательно, формирующийся вначале выделительный кишечный алкалоз впоследствии потенцируется развитием почечного.

Механизмы компенсации выделительного алкалоза

Механизмы компенсации выделительного алкалоза такие же, как и при метаболическом алкалозе. Они направлены на уменьшение содержания гидрокарбоната в плазме крови. Реализуются эти механизмы за счёт включения срочных реакций (заключающихся в активации клеточных и неклеточных механизмов, а также в повышении альвеолярной вентиляции) и долговременных процессов, направленных на снижение уровня гидрокарбоната в плазме крови (см. рис. 13-6).

Примеры типичных изменений показателей КЩР (капиллярная кровь)

Компенсированный желудочный выделительный алкалоз

pH 7,41	pCO_2 33 мм рт.ст.
SB 26 ммоль/л	BB 50,5 ммоль/л
BE +2,5 ммоль/л	Ht 0,47

У пациента сотрясение головного мозга, повторная рвота с кислым запахом.

Основной патогенетический фактор: потеря организмом соляной кислоты с желудочным содержимым в результате повторной рвоты.

Компенсированный почечный выделительный алкалоз

pH 7,45	pCO_2 35 мм рт.ст.
SB 26 ммоль/л	BB 54 ммоль/л
BE +3 ммоль/л	Гипохлоремия
Гипокалиемия	

Пациент получает мочегонный препарат (этакриновую кислоту).

Основной патогенетический фактор: увеличение реабсорбции HCO_3^- и концентрации его в плазме крови.

Экзогенные расстройства кислотно-щелочного равновесия

Эти расстройства КЩР развиваются в результате попадания в организм экзогенных агентов с кислыми или основными свойствами.

ЭКЗОГЕННЫЙ АЦИДОЗ

Экзогенный ацидоз является следствием поступления в организм нелетучих кислот или соединений с кислыми свойствами.

Причины

- Приём растворов кислот (например, соляной, серной, азотной) либо по ошибке, либо с целью отравления.
- Продолжительное употребление продуктов питания и питья, содержащих большое количество кислот (например, лимонной, яблочной, соляной, салициловой).
- Применение ЛС, содержащих кислоты и/или их соли (например, салициловой, аспирина, хлористого аммония, хлористого кальция, аргинина–HCl, лизина–HCl).
- Трансфузия препаратов донорской крови, консервированной лимоннокислым натрием.

Механизмы развития

- Увеличение концентрации H^+ в организме в связи с избыточным поступлением растворов кислот. Это ведёт к быстрому истощению буферных систем.
- Высвобождение избытка H^+ в связи с диссоциацией солей кислот (например, NaH_2CO_3, NaH_2PO_4 и $CaHCO_3$, лимоннокислого натрия).
- Вторичные нарушения метаболизма в тканях и органах под влиянием экзогенных кислот. Это сопровождается одновременным накоплением как экзогенных, так и эндогенных кислых валентностей. Например, при приёме внутрь салицилатов ацидоз является результатом, во-первых, образования в организме салициловой кислоты (экзогенной), а во-вторых, накопления эндогенной МК. В этом и подобных случаях речь идет о двояком (смешанном) происхождении ацидоза: 1) экзогенном (в связи с введением в организм кислых соединений) и 2) метаболическом (в результате нарушения обмена веществ под влиянием экзогенной кислоты).

- Повреждение печени и почек. Это наблюдается при значительном увеличении концентрации H^+ в крови и других биологических жидкостях. Развитие почечной и печёночной недостаточности потенцирует степень ацидоза.

Механизмы компенсации экзогенного ацидоза

Механизмы компенсации экзогенного ацидоза те же, что и метаболического ацидоза (см. рис. 13-5).

Типичные изменения показателей КЩР (капиллярная кровь)

Экзогенный ацидоз некомпенсированный:

pH 7,33 — pCO2 36 мм рт.ст.
SB 14 ммоль/л — BB 29 ммоль/л
BE −12 ммоль/л

Пациенту проводится операция с применением аппарата искусственного кровообращения (используется большое количество консервированной цитратом натрия крови).

Основной патогенетический фактор: избыток в организме экзогенной лимонной кислоты.

Экзогенный ацидоз компенсированный:

pH 7,35 — pCO_2 33 мм рт.ст.
SB 18 ммоль/л — BB 39 ммоль/л
BE −6 ммоль/л

Пациент длительное время принимает препараты салициловой кислоты.

Основной патогенетический фактор: накопление в организме избытка H^+ (образующегося при диссоциации салициловой кислоты).

ЭКЗОГЕННЫЙ АЛКАЛОЗ

Экзогенный алкалоз — сравнительно редкое нарушение КЩР — является, как правило, следствием попадания в организм либо избытка гидрокарбоната, используемого в составе буферных растворов, либо щелочей в составе пищи и питья.

Причины

- Введение в течение короткого времени избытка HCO_3^--содержащих буферных растворов. Наиболее часто это наблюдается при лечении состояний, сопровождающихся ацидозом (например, лактат-ацидозом или кетоацидозом у пациентов с СД). Особенно опасно быстрое введение ще-

лочных буферных растворов больным со сниженным процессом почечной экскреции (в клинике подобная ситуация может возникнуть у пациентов, страдающих почечной недостаточностью, развившейся в результате СД).

- Продолжительное использование продуктов питания и питья, содержащих большое количество щелочей. Наблюдается у пациентов с язвенной болезнью желудка, принимающих в больших количествах щелочные растворы и молоко. Этот синдром называют молочно-щелочным. Алкалоз может развиться также при приёме только определённых сортов мяса, мучных продуктов, приправ, питье щелочных минеральных вод и других напитков с избытком щелочей.

Механизм развития

Механизм развития экзогенного алкалоза включает обычно два звена.

- Основное (первичное) звено — увеличение концентрации вводимого в организм HCO_3^-.
- Дополнительное (вторичное) — повышенное образование и/или нарушение экскреции эндогенного гидрокарбоната. Последнее, как правило, наблюдается при почечной недостаточности.

Механизмы компенсации

Механизмы компенсации экзогенного алкалоза идентичны таковым при метаболическом алкалозе (см. рис. 13-6).

Типичные изменения показателей КЩР (капиллярная кровь)

Экзогенный алкалоз компенсированный:

pH 7,44	pCO_2 45 мм рт.ст.
SB 30 ммоль/л	BB 59 ммоль/л
BE +7,5 ммоль/л	

Пациенту с СД в/в вводят буферный раствор, содержащий бикарбонат натрия.

Основной патогенетический фактор: избыток HCO_3^- в плазме крови.

Смешанные расстройства кислотно-щелочного равновесия

В клинической практике нередко наблюдаются признаки смешанных (комбинированных) форм нарушения КЩР у одного и того же пациента, т.е. газовых и негазовых ацидозов или алкалозов одновременно.

Примеры

- Сердечная недостаточность. У пациента может развиться смешанный ацидоз: газовый (в связи с нарушением перфузии альвеол и отёком лёгких) и негазовый: метаболический (в результате циркуляторной гипоксии) и выделительный почечный (обусловленный гипоперфузией почек).
- Травма головного мозга или беременность. Наблюдается смешанный алкалоз: газовый (вызванный гипервентиляцией лёгких) и негазовый — выделительный желудочный (вследствие повторной рвоты желудочным содержимым).

Возможны и другие сочетания расстройств, в том числе разнонаправленные по изменению показателей КЩР.

Примеры

- Хронические бронхообструктивные заболевания лёгких. При них развивается дыхательный ацидоз, а в связи с применением кортикостероидов (с целью лечения заболевания лёгких) одновременно формируется выделительный хлоридзависимый алкалоз. Итоговое изменение pH зависит от доминирования расстройств метаболизма, функций лёгких и почек.
- Тяжёлый хронический гастроэнтерит. Сопровождается рвотой (с потерей кислого желудочного содержимого) и развитием выделительного алкалоза, сочетающегося с поносом (с утратой щелочного кишечного сока) и развитием выделительного ацидоза. В этих и в других подобных случаях необходимо частое повторное исследование всех (основных и дополнительных) показателей КЩР и проведение гибкого адекватного лечения.

Принципы устранения расстройств кислотно-щелочного равновесия

Респираторный ацидоз

Главная цель: уменьшение степени или ликвидация дыхательной недостаточности.

Методы ликвидации различны при острой и хронической формах дыхательной недостаточности.

- При острой дыхательной недостаточности выполняют комплекс неотложных (!) мероприятий, направленных на обеспечение оптимального объёма альвеолярной вентиляции.
  - † Восстанавливают проходимость дыхательных путей (извлекают инородные тела, отсасывают жидкость, слизь или рвотные массы, устраняют западение языка и т.п.).

† Прекращают поступление в организм избытка углекислого газа (например, нормализуют газовый состав воздуха в скафандрах, летательных аппаратах, помещениях, при выполнении ИВЛ).

† Переводят пациента на ИВЛ при отсутствии или недостаточности спонтанного дыхания (после восстановления проходимости воздухоносных путей).

‡ Для вентиляции лёгких используют атмосферный воздух или газовые смеси, обогащённые кислородом. При этом концентрация O_2 в газовой смеси должна быть не выше того уровня, который обеспечивает оптимум pO_2 у данного пациента, поскольку гипероксигенация организма сопровождается усиленным образованием патогенных восстановленных (реактивных) форм кислорода: $^1O^-_2$, O^-_2, $\cdot OH$, H_2O_2 и последующей активацией липопероксидных процессов.

‡ Важно помнить о недопустимости применения при выраженной дыхательной недостаточности гипоксических газовых смесей и смесей с добавкой CO_2. Их использование потенцирует гиперкапнию и усугубляет состояние пациента.

• При хронической дыхательной недостаточности проводят комплекс мероприятий, основывающихся на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

† Этиотропный принцип направлен на устранение причин ацидоза: гиповентиляции и/или гипоперфузии лёгких, а также сниженной диффузионной способности аэрогематического барьера. Реализуется этиотропный принцип устранения газового ацидоза с использованием ряда методов:

‡ Восстановления проходимости дыхательных путей (например, с помощью бронхолитиков, отхаркивающих, дренажа бронхов, отсасывания мокроты) и нормализации лёгочной вентиляции. При декомпенсированном газовом ацидозе проводят ИВЛ. Это делается под контролем pH для предотвращения гипервентиляции и развития постгиперкапнического газового алкалоза.

‡ Улучшения перфузии лёгких кровью (с помощью кардиотропных средств; ЛС, регулирующих сосудистый тонус и агрегатное состояние крови).

‡ Регуляции активности дыхательного центра (ограничение приёма препаратов, снижающих его возбудимость, например седативных средств или наркотических анальгетиков, и назначение стимуляторов его функции).

‡ Ограничения двигательной активности пациента (с целью снижения объёма альвеолярной вентиляции).

† Патогенетический принцип. Реализация этого принципа имеет целью устранение главного патогенного фактора респираторного ацидоза — повышенного уровня CO_2 в крови (гиперкапнии) и других биологических жидкостях организма. Эта цель достигается проведением мероприятий по устранению причины, вызывающей нарушение газообмена в лёгких (т.е. этиотропной терапией).

Введение содержащих гидрокарбонат буферных растворов с целью устранения хронического респираторного ацидоза неэффективно. Это объясняется тем,

что экзогенный HCO_3^- быстро удаляется из организма почками, а при нарушениях их экскреторной функции (при почечной недостаточности) может развиться экзогенный алкалоз.

† Симптоматическое лечение имеет целью устранение неприятных и тягостных ощущений, усугубляющих состояние пациента: головной боли, выраженной и длительной тахи- или брадикардии, психомоторного перевозбуждения, избыточной потливости и др.

РЕСПИРАТОРНЫЙ АЛКАЛОЗ

Цель: устранение дефицита CO_2 в организме.

Лечебные мероприятия базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

- Этиотропный принцип осуществляется путём ликвидации причины гипервентиляции лёгких:
  - † Неадекватной (избыточной) вентиляции лёгких при выполнении наркоза или в других ситуациях с применением ИВЛ (в этих случаях требуется повторное определение pH и CO_2 крови).
  - † Печёночной недостаточности.
  - † Интоксикации ЛС (например, салицилатами, адреномиметиками, прогестагенами).
  - † Гипертиреоза.
  - † Выраженной анемии.
  - † Гиперпиретической лихорадки.
  - † Эмболии лёгочных сосудов.
  - † Стрессового состояния.
  - † Травмы мозга и др.
- Патогенетическое лечение направлено на нормализацию содержания углекислого газа в организме. С этой целью проводят ряд мероприятий:
  - † Дыхание газовыми смесями с повышенным парциальным содержанием CO_2. Для этого используют:
    - ‡ Карбоген (смесь, включающую 95% O_2 и 5% CO_2).
    - ‡ Метод «возвратного дыхания»: вдыхание воздуха, выдыхаемого пациентом в пакет. В стационарах используют специальный аппарат «возвратного дыхания», позволяющий дозировать содержание CO_2 во вдыхаемом воздухе.
    - ‡ ИВЛ. Этот метод применяют при выраженных расстройствах метаболизма и жизнедеятельности организма, развивающихся в результате хронического газового алкалоза.

† Коррекцию водно-электролитного обмена с помощью буферных растворов, состав которых зависит от конкретных расстройств обмена ионов и воды у данного пациента.

• Симптоматический принцип преследует цель предотвратить и/или ликвидировать симптомы, отягощающие состояние пациента. Для этого используют противосудорожные, кардиотропные, вазоактивные и другие препараты (в зависимости от симптоматики у каждого конкретного пациента).

НЕГАЗОВЫЕ АЦИДОЗЫ

Основная цель: устранение из организма избытка кислот (H^+) и восстановление нормального содержания HCO_3^-.

Лечебные мероприятия основываются также на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

• Этиотропное лечение в данном случае подразумевает ликвидацию болезни, патологического процесса или состояния, служащего причиной развития негазового ацидоза. Реализуется этот принцип путём:

† Проведения специализированной терапии соответствующего заболевания или состояния (например, СД, алкоголизма, шока, сердечной, печёночной, почечной недостаточности, отравлений).

† Парентерального введения в организм жидкостей, содержащих кислые вещества (в частности, цитратной крови).

• Патогенетический принцип лечения направлен на нормализацию содержания в жидких средах организма HCO_3^-. Нередко устранение причины само по себе обеспечивает такой результат. Это возможно благодаря способности нормально функционирующих почек восстановить запасы HCO_3^- в организме в течение 2–3 сут. Однако если причина ацидоза быстро не устраняется или это невозможно (например, при хронической почечной или сердечной недостаточности), то предпринимаются меры по проведению длительной комплексной терапии. Она включает:

† Восстановление гидрокарбонатного буфера путём парентеральной инфузии растворов, содержащих гидрокарбонат. Это делают при постоянном контроле динамики показателей КЩР и электролитного обмена. Введение растворов, содержащих гидрокарбонат, показано при pH 7,2 и ниже. При таком уровне pH нередки угнетение сердечной деятельности, артериальная гипотензия, снижение эффективности многих ЛС.

† Коррекцию водного и электролитного обмена. Это особенно необходимо при значительной гиперкалиемии, а в некоторых случаях — гипокалиемии (обусловленной транспортом K^+ в клетки), гипокальциемии, гиперхлоремии. Пациентам вводят растворы, содержащие катионы и анионы в количествах, необходимых для коррекции их сдвигов у каждо-

го конкретного пациента. Это делается при обязательном повторном определении содержания электролитов.

† Нормализацию функций почек, лёгких, печени, системы кровообращения, включая микроциркуляцию. Это способствует активации физиологических механизмов устранения сдвигов КЩР.

† Повышение эффективности обмена веществ в тканях. Это обеспечивает, с одной стороны, ликвидацию избытка кислых метаболитов, а с другой — нормализацию функций органов. Для этого используют растворы, содержащие глюкозу, инсулин, витамины, белки, коферменты.

• Симптоматическое лечение имеет целью устранить тягостные, осложняющие течение основной патологии симптомы. Лечение направлено на ликвидацию тяжёлой головной боли, нарушений нервно-мышечного тонуса (например, гипорефлексии, мышечной слабости, гиподинамии), расстройств ритма сердца, функций ЖКТ, парестезий, энцефалопатии и других симптомов.

НЕГАЗОВЫЕ АЛКАЛОЗЫ

Главная цель: восстановление нормального уровня буферных оснований, прежде всего гидрокарбоната.

Терапевтические мероприятия базируются на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах.

• Этиотропный принцип предусматривает устранение причины, вызвавшей алкалоз: потери кислого содержимого желудка, увеличенной экскреции H^+ почками, повышенного выведения из организма ионов Na^+ и K^+ с мочой при приёме диуретиков, избыточного в/в введения оснований. С этой целью у каждого конкретного пациента проводится комплексная специализированная терапия.

• Патогенетическое лечение направлено на блокаду ключевых звеньев патогенеза негазового алкалоза. При этом необходимо учитывать, что в организме отсутствуют эффективные механизмы предотвращения и/или устранения негазовых алкалозов. В связи с этим требуется экстренное проведение комплекса лечебных воздействий.

† Восстановление уровня кислых валентностей в организме. Для этого в/в вводят расчётное количество раствора хлористоводородной кислоты. Для предотвращения развития экзогенного ацидоза следует компенсировать не менее 50% дефицита H^+ в течение первых 12 ч, а остальной — менее интенсивно: в последующие 24 ч. При этом необходимо периодически (каждые 3–4 ч) контролировать показатели КЩР, электролитного и водного обмена, а также внимательно следить за состоянием пациента.

† Устранение расстройств электролитного баланса и гиповолемии. Достигается парентеральным введением растворов, содержащих необходи-

мые ионы: хлорида натрия, хлорида калия, солей кальция. В связи с закономерно развивающейся при негазовом алкалозе гипокалиемией, пациентам назначают так называемые калийсберегающие препараты (например, спиронолактон), а также комплексные растворы, включающие хлорид калия и глюкозу, вводимые одновременно с инсулином. Это способствует транспорту K^+ в клетки.

† Стимуляцию выведения из организма избытка HCO_3^-. С этой целью используют ингибиторы карбоангидразы (например, диакарб), что увеличивает экскрецию гидрокарбоната почками. У пациентов с почечной недостаточностью применяют гемодиализ.

† Ликвидацию дефицита в клетках АТФ, креатинфосфата и снижение степени нарушения их энергетического обеспечения. Это достигается при введении комплексного раствора «глюкоза + инсулин». Дополнительно используют препараты витаминов группы В, а также А, С, Е, многие из которых являются коферментами реакций биологического окисления.

• Симптоматическое лечение направлено на устранение осложнений как основного заболевания, так и самого алкалоза, а также на снятие или уменьшение симптоматики, усугубляющей состояние пациента. С этой целью:

† Корректируют белковый обмен. Он нарушается в связи с дефицитом K^+, выполняющего роль кофактора ферментов протеосинтеза. В наибольшей мере расстройства белкового обмена выявляются в миокарде, нервной системе, поперечнополосатой мускулатуре (именно это обусловливает развитие сердечной недостаточности, снижение нервно-мышечной возбудимости, гипотонус и снижение перистальтики стенки кишечника, а также гиподинамию). Для устранения расстройств белкового обмена пациентам вводят (помимо растворов калия) препараты аминокислот и витаминов.

† Применяют кардиотропные и вазоактивные ЛС, способствующие восстановлению сократительной функции сердца и тонуса сосудов. Это обеспечивает нормализацию центральной и органно-тканевой гемодинамики, а также микроциркуляции крови.

† Устраняют расстройства функции ЖКТ (проявляющиеся замедлением его перистальтики, запорами, нарушением полостного и мембранного пищеварения). Применяют препараты ферментов, компоненты желудочного и кишечного сока, холиномиметики.

ГЛАВА 14

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

В 1880 г. отечественный врач Н.И. Лунин доказал, что в пищевых продуктах содержатся вещества, которые не являются белками, жирами, углеводами или минеральными солями, но жизненно необходимы для нормального развития и жизнедеятельности организма. В 1895 г. проф. В.В. Пашутин выяснил, что широко распространённая в то время цинга развивается вследствие недостатка в пище фактора, образуемого растениями, но не синтезирующегося в организме человека. В 1911 г. польский ученый К. Функ выделил в кристаллическом виде первый витамин — тиамин (витамин B_1). Термин «витамин» также предложил Функ в связи с наличием у тиамина аминогруппы. Хотя в дальнейшем выяснилось, что многие витамины не содержат аминогруппы и даже атома азота, сам термин сохранился.

Витамины —

* низкомолекулярные БАВ,
* являющиеся, как правило, коферментами или их компонентами,
* необходимые для оптимального обмена веществ и жизнедеятельности организма.

Витамины не являются пластическим материалом и не служат источником энергии.

Виды

Витамины, витамеры и их функции приведены в табл. 14-1. В настоящее время насчитывают 13 витаминов (точнее, групп, или семейств, витаминов). Почти каждое семейство состоит из нескольких витаминов, их предложено называть витамерами.

Таблица 14-1. Классификация витаминов

Витамин	Витамер	Функции
Витамин A	**Ретинол*** **Ретиналь**** **Ретиноевая кислота**	Зрительные пигменты, дифференцировка эпителия
Витамин D	**Холекальциферол (D_3)** **Эргокальциферол (D_2)**	Гомеостаз кальция, метаболизм кости
Витамин E	**α-Токоферол** **γ-Токоферол**	Мембранные антиоксиданты
Витамин K	**Филлохиноны (K_1)** **Менахиноны (K_2)** **Менадион (K_3)**	Свёртывание крови, метаболизм кальция
Витамин C	**Аскорбиновая кислота** **Дегидроаскорбиновая кислота**	Гидроксилирование тропоколлагена, метаболизм ЛС и стероидов
Витамин B_1	**Тиамин**	Кофермент декарбоксилирования 2-кетокислот, переноса кетогрупп
Витамин B_2	**Рибофлавин**	Кофермент реакций восстановления жирных кислот и метаболитов цикла *Кребса*
Ниацин	**Никотиновая кислота** **Никотинамид**	Кофермент ряда дегидрогеназ
Витамин B_6	**Пиридоксол** **Пиридоксаль** **Пиридоксамин**	Кофермент обмена аминокислот
Фолиевая кислота	**Фолиевая кислота** **Фолацины*****	Кофермент метаболизма карбоновых групп
Биотин	**Биотин**	Кофермент реакций карбоксилирования
Пантотеновая кислота	**Пантотеновая кислота**	Кофермент метаболизма жирных кислот
Витамин B_{12}	**Кобаламин**	Кофермент метаболизма пропионата, аминокислот, карбоновых групп

По: The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Gerald F. Combs, Jr. Second edition. *Academic Press*, 1998.
Примечания: * провитамин — β-каротин; ** провитамин — криптоксантин; *** — полиглутамилфолацины.

Источники витаминов

В отличие от других БАВ, синтез которых происходит в организме, большинство витаминов поступает в организм с пищей, причём в крайне незначительных количествах в сравнении с основными питательными веществами. Из всех известных витаминов, по-видимому, только биотин и витамин K способны синтезироваться в организме человека в достаточном количестве и практически полностью покрывать потребность в них. Некоторые водорастворимые витамины синтезируются микроорганизмами в кишечнике, но в количествах, недостаточных для восполнения потребностей.

Свойства витаминов

Химическая природа витаминов многообразна; например, витамины A и D — циклические одноатомные спирты, витамин K — производное нафтохинона, витамин PP — никотиновой кислоты и т.д.

Известно несколько сотен ферментов, в состав которых в качестве кофакторов входят витамины.

По свойству растворимости (рис. 14-1) витамины подразделяют на жирорастворимые (витамины A, D, E и K) и водорастворимые (все остальные). В последние годы удалось получить водорастворимые формы некоторых жирорастворимых витаминов.

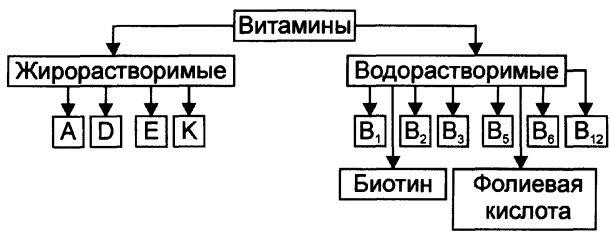


Рис. 14-1. Виды витаминов в зависимости от их жиро- или водорастворимости.

Содержание витаминов в крови взрослого здорового человека приведено в табл. 14-2.

Таблица 14-2. Содержание витаминов в крови

Витамин	Значения в системе СИ	Значения в обычно используемых единицах
A	1,05–2,27 мкмоль/л	30–80 мг%
B_1	41,5–180,9 нмоль/л	
B_2	33 нмоль/л	
B_6	14,6–72,8 нмоль/л	
B_{12}	74–516 пмоль/л	100–700 пг/мл
C	23–85 мкмоль/л	0,4–1,5 мг%
D	5,0–11,4 нмоль/л	
D_2	1,9–16,9 нмоль/л	
D_3	0,060–0,108 нмоль/л	
E	11,6–46,4 мкмоль/л	5–18 мг/мл
Биотин	36,8–65,5 нмоль/л	
Пантотеновая кислота	4,70–8,34 мкмоль/л	
Фолиевая кислота	3,9–28,6 нмоль/л	1,7–12,6 нг/мл

Антивитамины

Под антивитаминами понимают химические вещества, предупреждающие биологические эффекты витаминов. Большинство антивитаминов имеет химическую структуру, сходную с таковой витаминов (например, пиридоксин и его

конкурентный антагонист — дезоксипиридоксин). К антивитаминам относят также некоторые соединения (например, ферменты, разрушающие витамины), не являющиеся структурными антагонистами витаминов.

Антивитамины —

* вещества,
* частично или полностью устраняющие эффекты витаминов
* путём блокады их взаимодействия с рецепторами, активными центрами ферментов, их разрушения или модификации структуры.

Некоторые антагонисты витаминов применяют при лечении ряда инфекционных заболеваний. Так, структурный антагонист витамина B_6 — изониазид известен как антимикобактериальное ЛС, применяемое при лечении туберкулёза.

Изониазид структурно близок пиридоксину. Механизм антибактериального эффекта связан со способностью изониазида ингибировать активность ферментов, участвующих в синтезе миколевых кислот, являющихся основными структурными компонентами клеточной стенки микобактерий. Препарат действует и на внутриклеточно расположенные бактерии. При монотерапии к изониазиду быстро развивается резистентность.

Существенно, что антивитамины могут привести к типовым формам нарушения обмена витаминов — авитаминозам и гиповитаминозам. Механизмы действия антивитаминов приведены на рис. 14-2.

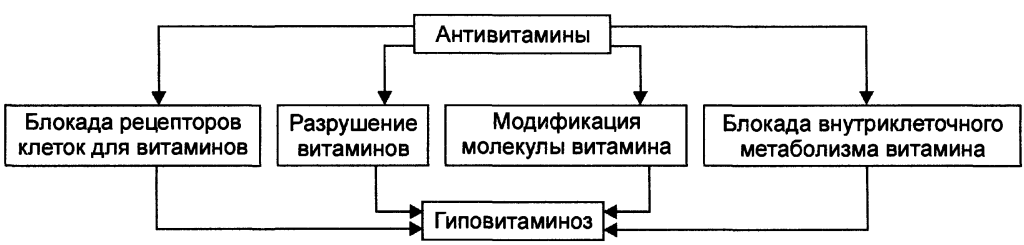


Рис. 14-2. Основные механизмы действия антивитаминов.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНОВ

Основные формы нарушения обмена витаминов: авитаминозы, гиповитаминозы, гипервитаминозы и дисвитаминозы (рис. 14-3); см. также статьи «Болезни витаминной недостаточности», «Гиповитаминоз» и «Гипервитаминоз» (приложение «Справочник терминов»).

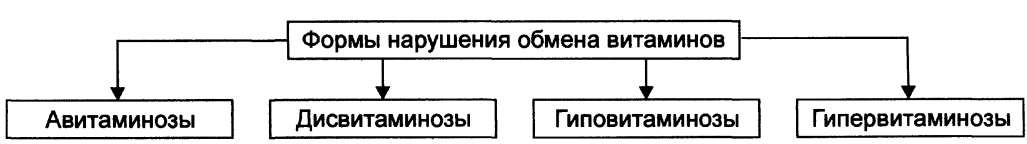


Рис. 14-3. Типовые формы нарушения обмена витаминов.

Авитаминозы

Авитаминоз — патологическое состояние, развивающееся вследствие отсутствия в организме витамина и/или невозможности реализации его эффектов.

Причины авитаминозов

- Отсутствие витамина в пище.
- Нарушение всасывания витаминов в кишечнике.
- Нарушение транспорта витаминов в ткани и органы.
- Расстройства механизмов реализации эффектов витаминов (отсутствие и/или снижение чувствительности рецепторов к ним, дефицит субстратов, ферментов и других компонентов их эффекторного механизма).

Развитие истинных авитаминозов характерно для периодов войн и стихийных бедствий. Они нередко встречаются у людей, находящихся в заключении и лагерях для военнопленных. Ранее авитаминозы были спутниками путешественников и моряков. В клинической практике нередко встречается недостаток в организме сразу нескольких витаминов (полиавитаминоз), но и в подобных ситуациях преобладающим является недостаток одного из витаминов.

Гиповитаминозы

Гиповитаминозы — наиболее частая и повсеместно встречающаяся форма нарушения витаминного обмена.

Гиповитаминоз —

* патологическое состояние,
* возникающее в результате снижения содержания и/или
* недостаточности эффектов витамина в организме.

По происхождению выделяют экзогенные (первичные) и эндогенные (вторичные) гиповитаминозы (рис. 14-4).

Экзогенные гиповитаминозы

Экзогенные причины преобладают при развитии гиповитаминозов. Непосредственная причина экзогенных (первичных) гиповитаминозов — недостаточное поступление в организм одного или, чаще, нескольких витаминов с пищей.

- Для экзогенных гиповитаминозов характерны сезонный характер и латентное течение.

  Последнее весьма затрудняет диагностику гиповитаминозов, делая её возможной на основании клинических признаков лишь в небольшом числе случаев. В силу этого заключение о наличии гиповитаминоза может быть

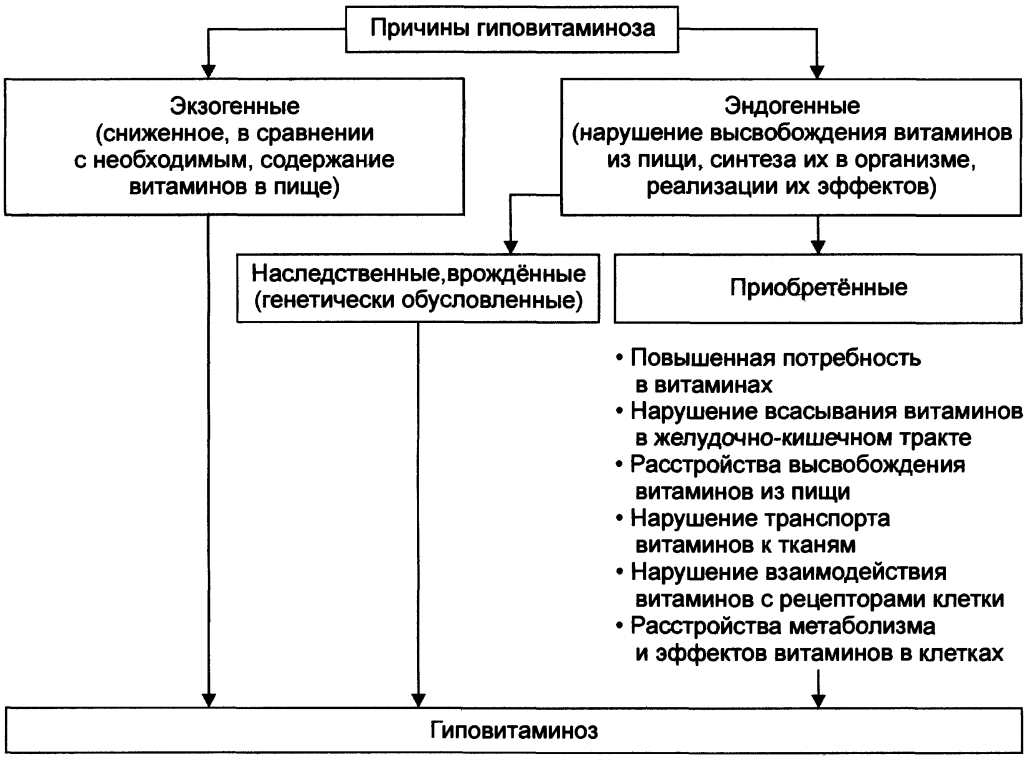


Рис. 14-4. Причины гиповитаминозов.

сделано лишь на основании данных биохимических исследований в сопоставлении с особенностями питания, состояния здоровья, характера проводимого лечения. Это важно потому, что гиповитаминозы наблюдаются, например, при длительном лечении антибиотиками или цитостатиками.

• Происходящие в последние десятилетия в целом благоприятные изменения в рационе питания человека дали неожиданный побочный эффект — всё более широкое распространение среди населения различных гиповитаминозов. Это обстоятельство объясняется тем, что пищевые продукты подвергаются всё более глубокой переработке и очистке. А это приводит к уменьшению содержания витаминов в такой пище. Примером может служить замещение сортов хлеба грубого помола сортами тонкого помола, которые содержат значительно меньше витаминов.

Для коррекции нарушений витаминного обмена в подобных ситуациях предложено два метода:

† Регулярный приём поливитаминных препаратов.

† Обогащение витаминами пищевых продуктов. Так, в странах, где широко распространено употребление различных «очищенных» соков и продуктов питания, последние обогащаются витаминами. Этот путь насыщения организма витаминами более физиологичен, чем приём поливитаминных препаратов.

Эндогенные гиповитаминозы

Эндогенные гиповитаминозы подразделяют на приобретённые, наследуемые и врождённые.

- **Причины приобретённых гиповитаминозов**
  - † Нарушения пищеварения и высвобождения витаминов из продуктов питания.
  - † Повышенная потребность в витаминах. Такой вариант гиповитаминоза может наблюдаться при выполнении тяжёлых физических нагрузок (например, на производстве, во время спортивных соревнований), в период беременности и вскармливания ребёнка, при длительном воздействии экстремальных факторов (например, холода или жары), при некоторых заболеваниях (например, при тиреотоксикозе).
  - † Нарушение всасывания витаминов в желудке и кишечнике. Является следствием различных патологических процессов, чаще всего — воспалений и новообразований.
  - † Расстройство доставки витаминов (как правило, специфическими транспортными белками крови) к тканям и органам. Чаще всего это является результатом дефицита или дефекта структуры транспортных белков вследствие патологии печени (большинство этих белков синтезируют гепатоциты).
  - † Нарушение высвобождения витамина из комплекса «транспортный белок—витамин».
  - † Расстройства взаимодействия витамина или комплекса «транспортный белок—витамин» с соответствующими рецепторами клеток.
  - † Нарушения внутриклеточного метаболизма и реализации эффектов витаминов (например, трансформации витамина в кофермент или активную форму).
- **Наследственные и врождённые формы гиповитаминозов**

  Наследственные и врождённые формы гиповитаминозов чаще находят у детей.
  - † В ряде случаев введение соответствующих витаминов в дозах, превышающих потребности организма в 100—1000 раз (мегавитаминная терапия), способно частично или полностью предотвратить развитие гиповитаминозов и их последствий. Такие формы гиповитаминозов именуются витаминзависимыми состояниями.
  - † В других случаях введение витаминов даже в гигантских дозах оказывается неэффективным. Эти формы патологии обозначают как витаминрезистентные.

  К настоящему времени описаны наследуемые и врождённые формы нарушения обмена всех жирорастворимых витаминов, а также витаминов B_1, B_2, B_6, B_{12}, фолиевой кислоты, ниацина и биотина.

Гипервитаминозы

Гипервитаминоз — патологическое состояние, развивающееся в результате повышенного поступления и/или избыточных эффектов витамина в организме. Причина гипервитаминоза: повышенное поступление витаминов в организм. Такая ситуация наблюдается, как правило, при назначении пациентам витаминов в неадекватно высоких дозах или при самостоятельном приёме как здоровыми, так и больными людьми избытка витаминов, особенно в виде инъекций.

Наиболее тяжело протекают гипервитаминозы, вызываемые жирорастворимыми витаминами A и D. Из этой группы витаминов только витамин E практически не обладает токсичностью. Из водорастворимых витаминов выраженные токсические эффекты дают витамин B_1 и фолиевая кислота, вводимые в больших дозах.

Подробная характеристика конкретных гипервитаминозов приведена в приложении «Справочник терминов» (статья «Гипервитаминозы»).

Дисвитаминозы

Дисвитаминоз — патологическое состояние, развивающееся вследствие недостаточности содержания и/или эффектов одного либо нескольких витаминов в сочетании с гиперэффектами другого или нескольких витаминов. Причины дисвитаминозов приведены на рис. 14-5.

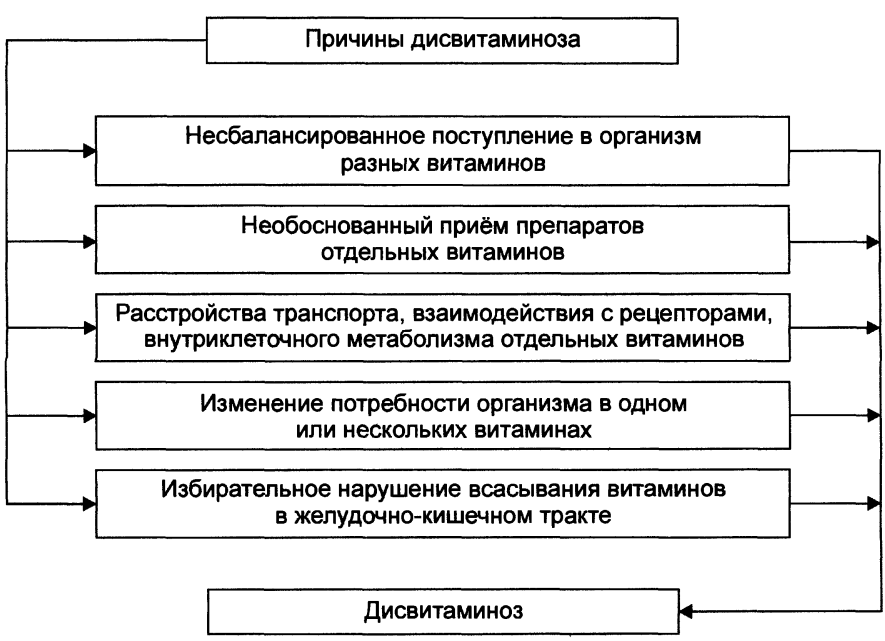


Рис. 14-5. Причины дисвитаминозов.

Характеристика гипо- и гипервитаминозов

В этом разделе рассмотрены нарушения обмена веществ и функций организма при отдельных гипо- и гипервитаминозах. Дополнительный материал по конкретным витаминам (характеристика, источники, физиологическая роль и метаболизм, суточная потребность, клинические проявления и терапия гипер- и гиповитаминозов) содержится также в статьях «Болезни витаминной недостаточности», «Гипервитаминоз», «Гиповитаминоз» в приложении «Справочник терминов».

ВИТАМИН А

Витамин А (ретинол, антиксерофтальмический фактор) поступает в организм с пищей, в том числе в форме его предшественника β-каротина. β-Каротин расщепляется преимущественно в стенке тонкой кишки и при этом образуются две молекулы витамина А. Из кишечника витамин А поступает в кровь. В плазме крови витамин А связывается с белком-переносчиком и транспортируется в печень — депо витамина А.

Витамин А содержит большое число ненасыщенных связей. В связи с этим он является участником многих окислительно-восстановительных процессов во всех клетках организма. Витамин А является поставщиком простетической группы для зрительных пигментов сетчатки глаза. Наконец, существенно, что ретиноиды (в том числе витамин А) связываются с факторами транскрипции (ядерные рецепторы ретиноидов), регулируя экспрессию различных генов. Именно это обстоятельство определяет важную роль ретиноидов в пролиферации и дифференцировке разных клеточных типов.

Гиповитаминоз А

Известны две разновидности гиповитаминоза А: наследственная и приобретённая.

- **Наследственная форма** — довольно редкое явление — характеризуется нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток, а также их деструкцией (в том числе клеток роговицы, при этом развивается воспаление роговицы — кератит).
- Приобретённые формы гиповитаминоза А встречаются относительно часто.

Причины

† Недостаточное содержание в продуктах питания витамина А и/или β-каротина.

† Нарушение их всасывания в ЖКТ (для этого необходимы жёлчные кислоты).

† Нарушения транспорта витамина к клеткам. Последнее является причиной расстройства двух процессов:

‡ Диссоциации витамина А и его белка-носителя.

‡ Взаимодействия витамина с рецепторами ретиноидов.

Проявления

† Гемералопия (см. статью «Гемералопия» в приложении «Справочник терминов»).

† Метаплазия эпителия воздухоносных путей (однослойный цилиндрический эпителий местами становится многослойным плоским).

† Изменения эпидермиса. Кожа становится сухой и шершавой. На разгибательных поверхностях преимущественно коленных и локтевых суставов появляются папулёзная сыпь, шелушение, избыточное ороговение эпителия.

† Ксерофтальмия — сухость роговицы. Обусловлена понижением секреции слезных желёз.

† Снижение резистентности к микробам, находящимся на слизистых оболочках, коже и роговой оболочке глаза, их инфицирование и воспаление.

† Гастроэнтероколиты, бронхиты, уретриты, фолликулярный кератит, конъюнктивит. Последний может сопровождаться отёком конъюнктивы, её размягчением, эрозированием и изъязвлением. Этот комплекс изменений, развивающийся иногда в течение нескольких часов, обозначается как кератомаляция.

† Гипохромная анемия.

Гипервитаминоз А

Причины гипервитаминоза А: передозировка его препаратов, употребление в пищу печени белого медведя, тюленя, кита, моржа, содержащей большое количество свободного витамина.

- **Острый гипервитаминоз у взрослых** характеризуется головной болью, тошнотой, рвотой, сонливостью, фотофобией, возможными тератогенными эффектами витамина А.
- **Острый гипервитаминоз А у детей**. Обычно наблюдается в грудном возрасте при случайном или ошибочном введении витамина в избыточной дозе и проявляется гидроцефалией, выпячиванием родничка, лихорадкой, потерей аппетита, рвотой, повышением давления ликвора.
- Хроническая интоксикация у детей и взрослых сопровождается пигментацией, шелушением и трещинами кожи, особенно ладоней и ступней, болями в костях и суставах при ходьбе, сухостью и ломкостью ногтей и волос и их выпадением, потерей аппетита и снижением массы тела, бессонницей, повышенной раздражительностью, гепато- и спленомегалией, тошнотой и рвотой.

Гипервитаминоз А сопровождается торможением процессов остео- и хондрогенеза, деструкцией хрящевой и костной ткани, остеопорозом и кальцификацией органов, торможением протеосинтеза.

Диагностика гипервитаминоза А затруднена. Для постановки диагноза необходимо определение концентрации витамина А в сыворотке крови.

У подопытных животных чрезмерные дозы ретиноидов вызывают множественные уродства.

ВИТАМИН D

Витамин D_3 (холекальциферол, антирахитический витамин) относится к группе сходных соединений — производных стероидов (подробнее см. в статье «Витамин D» приложения «Справочник терминов»). Биологический эффект витамина D заключается в стимуляции транспорта Ca^{2+} и как следствие — фосфатов в стенке кишечника и в почечных канальцах. Совместно с ПТГ и тирокальцитонином витамин D регулирует уровень Ca^{2+} и фосфатов в плазме крови, а также насыщение кальцием костей.

Гиповитаминоз D

Гиповитаминоз D имеет двоякое происхождение: приобретённое (чаще) и наследуемое (реже).

- Приобретённые формы гиповитаминоза D обусловлены недостаточным поступлением витамина в организм с пищей и недостаточным его образованием в коже под действием солнечных лучей.
- Наследственные формы гиповитаминоза D вызваны дефектами генов, кодирующих полипептиды, которые принимают участие в метаболизме витамина.
  - † Из наследственных форм гиповитаминоза D часто встречается семейный гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит. При нём отмечается замедление роста организма, а приём витамина D неэффективен.
  - † При другой наследственной форме D-витаминной недостаточности — псевдодефицитном витамин D-зависимом рахите — приём высоких доз витамина приводит к выздоровлению.

Проявления гиповитаминоза D

Рахит является классическим проявлением приобретённого и наследственного, а также врождённого дефицита витамина D.

Проявления рахита:

- Ослабление минерализации костной ткани (вызвано нарушением фосфорно-кальциевого обмена).
- В детском возрасте — рассасывание элементов костной ткани и размягчение костей — остеомаляция. Кости при этом теряют способность выдерживать нормальную нагрузку.

- Искривление рук, ног и позвоночника, деформация и размягчение плоских костей черепа.
- Задержка появления первых зубов и развития дентина.
- На границе кости и хряща образуются утолщения — так называемые рахитические чётки.
- Мышечная гипотония. Развивается вследствие нарушения иннервации мышечных волокон и расстройств обменных процессов в мышцах. Проявляется быстрой утомляемостью, малоподвижностью и увеличением живота (гипотония мышц брюшной стенки).
- Декальцификация костей скелета, остеопороз и частые переломы их. Наблюдаются как у взрослых, так и у детей при хроническом гиповитаминозе D. Причины: почечная недостаточность, печёночная недостаточность.

Гипервитаминоз D

Основные причины гипервитаминоза D: острое или хроническое избыточное введение в организм препаратов витамина, употребляемых либо с лечебной (например, для «ударного» лечения рахита или СКВ) или профилактической целью, либо по ошибке, приём витамина в физиологических дозах, но при генетически обусловленной повышенной чувствительности к витамину.

Проявления

Гиперкальциемия. Она сочетается с гиперкальциурией, очаговой кальцификацией ткани почек, стенок кровеносных сосудов кишечника, лёгких, миокарда. При умеренном гипервитаминозе это приводит к выраженному нарушению структуры и функций указанных органов. При тяжёлом гипервитаминозе возможен смертельный исход.

- Уремия. Развивается вследствие почечной недостаточности и нередко является причиной гибели пациентов.
- Повышенное АД и сердечные аритмии. Причина гипертензии и аритмий: увеличение содержания Ca^{2+} в крови, клетках стенок сосудов и миокарда.
- Сердечная недостаточность. Развивается вследствие кальцификации клапанов сердца и/или стеноза аорты и перегрузки миокарда.
- Изменения психоневрологического статуса циклического характера (вялость, угнетённость состояния, сонливость, которые сменяются периодами возбуждения, повышенной двигательной активности, раздражительности). Возможны также потеря сознания, кома и развитие гиперкальциемических клонико-тонических судорог.

ВИТАМИН E

Витамин E (токоферолы) — группа жирорастворимых витаминов, содержащихся во многих растительных маслах; защищают ненасыщенные липиды клеточных

мембран от окисления. Содержание витамина Е (токоферол) в плазме крови 5–18 мкг/мл (11,6–46,4 мкмоль/л).

Источники витамина — проростки злаковых, зелёные части растений, растительные масла (подсолнечное, хлопковое, кукурузное, арахисовое, соевое, облепиховое), мясо, жир, яйца, молоко.

Физиологическая роль витамина Е. Токоферол выполняет роль антиоксиданта, тормозит перекисное свободнорадикальное окисление липидов, участвует в биосинтезе гема и белков, в тканевом дыхании.

Суточная потребность. Дети до 1 года жизни — 0,5 мг/кг (обычно полностью получают с молоком матери), взрослые — 0,3 мг/кг.

Недостаточность витамина Е

Состояние недостаточности витамина Е диагностируют при содержании токоферола в плазме крови менее 0,8 мг% у взрослых и менее 0,4 мг% у детей.

Причины

- Первичная недостаточность витамина Е. Развивается у младенцев при искусственном вскармливании, особенно при избытке полиненасыщенных жирных кислот, а также у детей при недостатке белка в рационе.
- Вторичная недостаточность.
  - † Нарушения пищеварения
    - ‡ Недостаточность поджелудочной железы (хронический панкреатит, карцинома, муковисцидоз).
    - ‡ Дефицит конъюгированных (связанных) жёлчных кислот (холестатическое или обструктивное заболевание печени).
    - ‡ Деконъюгация солей жёлчных кислот вследствие избыточного роста бактерий при нарушениях перистальтики (склеродермия, энтерообводочные свищи, состояние после гастрэктомии по *Бильрот*-II, дивертикулы тощей кишки).
  - † Заболевания тонкой кишки: целиакия, болезнь *Уиппла*, коллагеновое спру, негранулематозный язвенный илеоеюнит, эозинофильный гастроэнтерит, амилоидоз, болезнь *Крона*.
  - † Синдром короткой кишки.
  - † Лимфатическая обструкция при лимфангиэктазии кишечника (врождённой или вторичной [при туберкулёзе кишечника, болезни *Уиппла*, травме и новообразовании], лимфоме кишечника).
  - † Абеталипопротеинемия.
  - † Гипогаммаглобулинемия.
  - † Дефект токоферолсвязывающего белка (600415, 8q13.1–q13.3, ген *TTPA* [*TTP1*, *AVED*], ρ) приводит к недостаточности витамина Е с сопутствующей атаксией (#277460).

† Прочие причины: последствия гастрэктомии, радиационный энтерит, СД; вирусные, бактериальные, паразитарные инфекции; гельминтозы (*Strongyloides stercoralis*, *Capillaria philippinensis*; ленточные черви), гиардиоз (лямблиоз), ишемия кишечника с окклюзией сосудов, карциноидный синдром, гипопаратиреоз, ЛС (неомицин, канамицин, бацитрацин, полимиксин).

Проявления

- Гемолиз эритроцитов.
- Креатинурия.
- Отложения сфинголипидов в мышцах.
- Демиелинизация аксонов ЦНС и на периферии обусловливает мозжечковую атаксию, периферические невропатии, нарушения проприоцептивной чувствительности.

Лечение

- Диета. Включение в рацион продуктов, богатых витамином Е (нерафинированные растительные масла, печень, яйца, злаковые и бобовые).
- Для профилактики гиповитаминоза Е — витамин Е (токоферола ацетат) взрослым 8—10 мг/сут, детям 3—7 мг/сут.
- При невропатиях, абеталипопротеинемии, миокардиодистрофии — витамин Е до 100 мг/сут внутрь дробно.
- При мальабсорбции — токоферола ацетат 30—100 мг/сут внутрь или в/м.

ИЗБЫТОЧНЫЙ ПРИЁМ ВИТАМИНА Е

В умеренных дозах α-токоферол является иммуностимулятором, активирующим как гуморальный, так и клеточный иммунитет, что повышает резистентность организма к инфекции.

При ошибочном введении больших доз витамина Е (100 мг/кг/сут) у недоношенных детей может развиться некротизирующий энтероколит и сепсис.

ВИТАМИН К

Витамин К — общее название жирорастворимых термостабильных соединений, обладающих биологической активностью филлохинона; важны для образования нормальных количеств протромбина.

Источники витамина. Витамин К синтезирует микрофлора кишечника. Дополнительные источники — листья люцерны, свиная печень, рыбная мука и растительные масла, шпинат, цветная капуста, плоды шиповника, зелёные томаты.

Физиологическая роль — участие в активации факторов свёртывания крови (II [протромбин], VII [проконвертин], IX [фактор *Кристмаса*], X [фактор *Стю-*

арта–Прауэр]) в печени путём γ-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты.

Суточная потребность — 0,2–0,4 мг.

Недостаточность витамина K

Недостаточность витамина K типична для новорождённых. У взрослых возникает на фоне основного заболевания.

Причины

- Нарушение синтеза витамина K кишечной микрофлорой, например, при пероральном приёме антибиотиков и сульфаниламидов.
- Нарушение всасывания витамина K.
  - † Недостаточное поступление жёлчи — наружные билиарные свищи, обструкция желчевыводящих путей и т.д.
  - † Употребление большого количества минеральных масел (например, вазелинового).
- Нарушение функции печени (например, при гепатите, циррозе).
- Лечение антикоагулянтами непрямого действия.
- У новорождённых в возрасте от 3 до 5 сут кишечник ещё не заселён микрофлорой, способной синтезировать витамин K в достаточном количестве. Поэтому у детей первых дней жизни часто возникает геморрагический синдром.
- Случаи дефицита витамина K вследствие недостаточного его поступления с пищей не описаны.

Проявления

- Геморрагический синдром (носовые, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из дёсен, внутрикожные и подкожные кровоизлияния), обычно сопровождающий основное заболевание.
- При механической желтухе геморрагический синдром обычно появляется на 4–5-й день.
- У новорождённых детей, находящихся на грудном вскармливании (грудное молоко содержит мало витамина K) и не получающих адекватные дозы витамина, могут возникать внутричерепные кровоизлияния или другие проявления геморрагического синдрома.

Диагноз

- Гипопротромбинемия ниже 30–35%, дефицит плазменных факторов VII, IX и X.
- Протромбиновое время увеличено на 25% (патогномоничный признак дефицита витамина K при исключении другой патологии).

- **Дифференциальный диагноз** — поражения печени, терапия антикоагулянтами или салицилатами; другие заболевания, сопровождающиеся кровоточивостью (цинга, аллергическая пурпура, лейкозы, тромбоцитопения).

Лечение

- Диета. Включение в рацион продуктов, богатых витамином К (K_1 — брюссельская и цветная капуста, шпинат, салат, кабачки; K_2 — говяжья печень).
- Фитоменадион 10 мг (доза для взрослых) п/к или в/м или при острой гипопротромбинемии в/в (в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе хлорида натрия со скоростью, не превышающей 1 мг/мин); внутрь по 5–20 мг 3–4 раза в сутки. Дозы и длительность лечения зависят от показателей свёртываемости крови (протромбиновый индекс, коагулограмма и др.).
- Викасол 15–30 мг/сут внутрь или 10–15 мг/сут в/м.

Профилактика

- Послеоперационное назначение витамина К при парентеральном питании.
- Новорождённым с целью профилактики геморрагической болезни рекомендовано назначение витамина K_1 (фитоменадиона) 0,5–1 мг в/м или п/к сразу после рождения, при необходимости (например, если роженица получала лечение дифенином) инъекцию можно повторить через 6–8 ч.
- Беременным не рекомендовано профилактическое применение перед родами ввиду возможного токсического влияния на плод.

Гипервитаминоз К

Гипервитаминоз К развивается только у новорождённых и характеризуется развитием гемолитического синдрома.

Причины

- Применение препаратов витамина К (фитоменадиона, викасола) у детей с недостаточностью глюкозо–6-фосфатдегидрогеназы.
- Передозировка препаратов витамина К.

Проявления

У новорождённых большие дозы препаратов витамина К приводят к развитию гемолитической анемии, гипербилирубинемии и ядерной желтухи (особенно у недоношенных детей с эритробластозом).

Профилактика: назначение витамина К в адекватных дозах и своевременная диагностика ферментопатий.

ВИТАМИН B_1

Витамин B_1 (тиамин) — водорастворимый витамин, содержащийся в растительных продуктах (зерновых и бобовых) и в продуктах животного происхож-

дения; предшественник тиаминдифосфата. Эндемические районы для гиповитаминоза B_1 — восточная и южная Азия, спорадически возникает повсеместно, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Источники витамина — отруби семян хлебных злаков (пшеницы, овса), риса, горох, гречневая крупа, дрожжи. Большое количество витамина B_1 содержит хлеб из муки грубого помола.

Физиологическая роль. Входит в состав многих ферментов, участвующих в углеводном обмене. После всасывания из ЖКТ тиамин фосфорилируется в тиаминпирофосфат — кофермент декарбоксилаз, участвующих в декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α-кетоглутаровой), а также транскетолазы, участвующей в пентозофосфатном пути распада глюкозы. При недостатке витамина B_1 в крови увеличивается содержание пирувата и лактата.

Суточная потребность

- Для взрослых — 1,5–2 мг.
- Для детей: † 6 мес–1 год — 0,5 мг; † 1–1,5 года — 0,8 мг; † 1,5–2 года — 0,9 мг; † 3–4 года — 1,1 мг; † 5–6 лет — 1,2 мг; † 7–10 лет — 1,4 мг; † 11–13 лет — 1,7 мг.

Метаболизм витамина B_1. Основные метаболические изменения происходят в печени, выделяется витамин B_1 с мочой.

Недостаточность витамина B_1

Виды

По этиологии:

- Первичная. Возникает при недостатке витамина B_1 в пище. Недостаточность витамина B_1 усугубляется повышенным употреблением углеводов.
- Вторичная:
  - † Повышение потребности — беременность, лактация, лихорадка, СД, тиреотоксикоз, значительная и длительная физическая нагрузка.
  - † Нарушение всасывания — длительная диарея, резекция кишечника.
  - † Нарушение усвоения витамина при тяжёлых заболеваниях печени.
  - † Гемодиализ.
  - † Алкоголизм.

По клинической картине и течению:

- Сердечно-сосудистая (влажная, отёчная) форма — следствие преимущественного поражения миокарда — гипердинамическая и гиподинамическая.
- Сухая форма (периферическая полиневропатия) — преобладают признаки полиневрита.
- Церебральная форма. Иногда эту форму называют злокачественной.

Проявления

- Стадия прегиповитаминоза — общая слабость, быстрая утомляемость, головная боль, одышка и сердцебиение при физической нагрузке.
- Стадии гипо- и авитаминоза.
  - † Сухая форма бери-бери (периферическая полиневропатия) — двустороннее симметричное поражение нервов преимущественно нижних конечностей, проявляющееся парестезиями и ощущением жжения в области стоп, особенно выраженным в ночное время. Характерны судороги в икроножных мышцах и боли в ногах, ощущение слабости, быстрая утомляемость при ходьбе, хромота. Икроножные мышцы твёрдые, болезненны при пальпации. Характерная походка, шадящая пальцы, — больные наступают на пятку и наружный край стопы. На поздних стадиях нарушаются и сухожильные рефлексы, возникают мышечные атрофии.
  - † Церебральная форма бери-бери (синдром *Вернике—Корсакова*, геморрагический полиэнцефалит). Возникает при тяжёлой и острой недостаточности витамина B_1. Сначала развивается *корсаковский* синдром (сочетание расстройств памяти на текущие события и ориентировки в месте и времени с наличием конфабуляций), затем присоединяется нарушение мозгового кровообращения, развивающееся постепенно и приводящее в итоге к энцефалопатии *Вернике*. Основные признаки нистагм, полная офтальмоплегия. Клиническая картина быстро прогрессирует с развитием комы и летальным исходом.
  - † Сердечно-сосудистая (влажная) форма бери-бери. Характеризуется развитием миокардиодистрофии и нарушением периферического сосудистого сопротивления. Может быть двух разновидностей.
    - ‡ Гипердинамическая. Характеризуется высоким сердечным выбросом. Основные проявления: тахикардия, увеличение пульсового давления (рост систолического АД при сниженном или нормальном уровне диастолического), потливость, тёплая кожа. Затем развивается сердечная недостаточность — отёк лёгких, периферические отёки, кожа становится холодной и цианотичной вследствие сужения сосудов.
    - ‡ Гиподинамическая. Характеризуется низким сердечным выбросом. Основные признаки: низкое АД, метаболический ацидоз, отёки отсутствуют.
  - † Возможны дистрофическое поражение ЖКТ, нарушение зрения, психические расстройства.
- Особенности бери-бери у детей — диагностика затруднена. Основные клинические проявления: сердечная недостаточность, афония и отсутствие глубоких сухожильных рефлексов. Возникает у грудных детей 2—4 мес, вскармливаемых матерями с дефицитом витамина B_1.

Диагноз

- Содержание витамина B_1 в суточной моче ниже 50 мкг/сут.
- Более чувствительный метод — определение содержания кокарбоксилазы в эритроцитах. При недостаточности витамина B_1 оно составляет менее 20—40 мкг/л.

- Характерно повышение содержания пировиноградной кислоты в плазме (выше 0,01 г/л) и выделения её с мочой (более 25 мг/сут).

Лечение

- Диета. Введение в рацион продуктов, богатых витамином B_1, — хлеб из муки грубого помола, крупы (гречневая, овсяная, пшённая), зернобобовые (горох, соя, фасоль), печень, дрожжи.
- При тяжёлом и среднетяжёлом течении показана госпитализация. Режим постельный.
- Препараты витамина B_1 (тиамина хлорид, тиамина бромид).
  - † При лёгкой полиневропатии — 10–20 мг/сут.
  - † При тяжёлой и среднетяжёлой полиневропатии — 20–30 мг/сут.
  - † При сердечно-сосудистой форме или при синдроме *Вернике–Корсакова* — 5–100 мг в/м или п/к с последующим переходом на пероральный приём. Парентеральное (чаще в/в) введение препаратов витамина B_1 может приводить к развитию анафилактических реакций.
  - † Рекомендовано назначение других витаминов группы В.
  - † При энцефалопатии *Вернике* при недостаточности витамина B_1 введение глюкозы может ухудшить состояние больного, поэтому предварительно следует ввести препарат витамина B_1.
  - † Парентерально препараты витамина B_1 вводят при нарушении его всасывания при пероральном приёме (например, при тошноте, рвоте).
- Симптоматическая терапия.
- При эндогенной недостаточности витамина B_1 — лечение основного заболевания.

Профилактика

- Полноценный рацион с достаточным содержанием витамина B_1.
- Своевременная диагностика и лечение заболеваний, способных привести к недостаточности витамина B_1.

ВИТАМИН B_2

Витамин B_2 (рибофлавин) — водорастворимый витамин, составляющая часть флавопротеидов; содержится в продуктах растительного и животного происхождения. Устаревшее обозначение — витамин G. При недостаточности возникают ангулярный стоматит, хейлоз, глоссит, конъюнктивит и кератит.

Источники витамина — печень, почки животных, яйца, молоко, сыр, дрожжи, зерновые злаки, горох.

Физиологическая роль. В организме рибофлавин, взаимодействуя с АТФ, превращается во флавинмононуклеотид и флавинадениннуклеотид — коферменты

дегидрогеназ и оксидаз, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. При недостатке витамина B_2 возникает клеточная гипоксия. Рибофлавин необходим для осуществления зрительной функции и синтеза Hb.

Суточная потребность

- Для взрослых — 1,5–2 мг, при тяжёлом физическом труде — 3 мг.
- Для детей: † 6 мес–1 год — 0,6 мг; † 1–1,5 года — 1,1 мг; † 1,5–2 года — 1,2 мг; † 3–4 года — 1,4 мг; † 5–6 лет — 1,6 мг; † 7–10 лет — 1,9 мг; † 11–13 лет — 2,3 мг.

Недостаточность витамина B_2

Причины

- Первичная — недостаток в поступающей пище, чрезмерное употребление молока и других продуктов, содержащих белки животного происхождения
- Вторичная — нарушение всасывания в кишечнике, повышение потребности, нарушение усвоения в результате хронической диареи, заболеваний печени, хронического алкоголизма или при парентеральном питании без включения достаточных доз витамина B_2.

Проявления

- Стадия прегиповитаминоза — неспецифические нарушения общего состояния. Характерно для недостаточности витамина B_2 нарушение сумеречного зрения.
- Стадии гипо- и авитаминоза.
  - † Ангулярный хейлит — мацерация и бледность кожи в уголках рта, приводящие в дальнейшем к возникновению поверхностных трещин, иногда оставляющих после себя рубцы. При инфицировании трещин *Candida albicans* возникают *заеды*.
  - † Глоссит — язык приобретает ярко-красный цвет, его слизистая оболочка становится сухой.
  - † Поражение кожи — покраснение, шелушение, накопление в волосяных фолликулах секрета сальных желёз, что обусловливает себорею. Локализация — область носогубных складок, крылья носа, ушные раковины.
  - † В редких случаях возможны конъюнктивит и васкуляризация роговицы с развитием кератита. Основные признаки — слезотечение и фотофобия.
  - † Возможна амблиопия алиментарного происхождения.
  - † На поздних стадиях присоединяются нарушения нервной системы: парестезии, повышение сухожильных рефлексов, атаксия, а также гипохромная анемия.
  - † При недостаточности витамина B_2, развившейся у беременной, возникают аномалии развития скелета плода.

Диагноз

- Снижение содержания рибофлавина в моче ниже 30 мкг рибофлавина на 1 г креатинина, эритроцитах — ниже 100 мкг/л.
- При офтальмологическом обследовании возможно снижение темновой адаптации.
- **Дифференциальный диагноз** — пеллагра, недостаточность витамина А, рассеянный склероз, прочие причины развития себорейного дерматита и кератита.

Лечение

- Диета. Полноценное питание с включением продуктов, содержащих большое количество витамина B_2 (молоко и молочные продукты, мясо, рыба, яйца, печень, гречневая и овсяная крупы, хлеб).
- Рибофлавин внутрь по 10—30 мг/сут в несколько приёмов до явного улучшения состояния пациента, затем 2—4 мг/сут до полного выздоровления. Можно применять в/м по 5—20 мг/сут. Обычно курс лечения занимает 2—4 нед. Одновременно назначают другие витамины группы В.
- При вторичной недостаточности — лечение основного заболевания.

Гипервитаминоз B_2

Избыточное введение витамина B_2 в организм не сопровождается признаками интоксикации и развитием каких-либо патологических состояний.

ВИТАМИН B_6

Витамин B_6 (адермин, пиридоксин) — водорастворимый витамин, содержащийся в продуктах животного и растительного происхождения, предшественник некоторых коферментов, участвующих в азотистом и жировом обмене, в синтезе серотонина. Обычно общее название «пиридоксин» применяют для обозначения трех соединений: пиридоксина (пиридоксол), пиридоксаля и пиридоксамина.

Источники витамина — зёрна злаков, бобовые культуры, бананы, мясо, рыба, печень, почки животных. Особенно большое количество витамина содержат дрожжи. Частично синтезируется микрофлорой кишечника.

Физиологическая роль. В организме витамин B_6 фосфорилируется в пиридоксаль-5-фосфат — кофермент, входящий в состав ферментов, обеспечивающих дезаминирование, трансаминирование, декарбоксилирование аминокислот. Участвует в обмене триптофана (превращение его в никотиновую кислоту), метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот, гистамина. Необходим для жирового обмена.

Суточная потребность

- Для взрослых — 2–2,5 мг.
- Для детей: † 6 мес–1 год — 0,5 мг; † 1–1,5 года — 0,9 мг; † 1,5–2 года — 1 мг; † 3–4 года — 1,3 мг; † 5–6 лет — 1,4 мг; † 7–10 лет — 1,7 мг; † 11–13 лет — 2 мг.

Метаболизм витамина B_6. Хорошо всасывается из ЖКТ, выводится через почки.

Недостаточность витамина B_6

Причины

- Первичная недостаточность пиридоксина возникает только у детей, получающих искусственное вскармливание смесями с недостаточным содержанием витамина B_6.
- Вторичная недостаточность витамина B_6 характерна как для детей, так и для взрослых. Развивается при:
  - † Синдроме мальабсорбции.
  - † Подавлении антибактериальными препаратами бактериальной флоры кишечника, способной синтезировать пиридоксин в достаточном количестве.
  - † Подавлении микрофлоры кишечника антибактериальными препаратами на фоне повышенной потребности в витамине B_6 (значительные физические нагрузки, беременность и т.д.).
  - † Приёме некоторых ЛС, являющихся антагонистами витамина B_6 (например, циклосерина, этионамида, препаратов группы гидразида изоникотиновой кислоты, гидралазина, пеницилламина, глюкокортикоидов, эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов). Они ускоряют почечную экскрецию витамина или повышают потребность в нём.

Проявления

- Стадия прегиповитаминоза — неспецифические изменения (слабость, утомляемость, раздражительность, заторможённость, бессонница и т.д.).
- Стадии гипо- и авитаминоза:
  - † Себорейный дерматоз лица, волосистой части головы, шеи.
  - † Стоматит, глоссит и хейлоз.
  - † Периферические полиневропатии — парестезии с постепенной утратой рефлексов.
  - † У грудных детей часто наблюдаются судороги.
  - † Анемия — чаще всего нормобластная гипохромная, однако возможно возникновение и мегалобластной анемии.
  - † Лимфопения.

Диагноз

- Определение содержания в цельной крови (содержание пиридоксина в цельной крови ниже 50 мкг/л). Определение содержания витамина B_6 в плазме крови менее информативно.
- При недостаточности витамина B_6 наблюдают повышение активности трансаминаз в эритроцитах, однако эти изменения нельзя считать специфичными.
- После приёма 10 г триптофана выделение ксантуреновой кислоты превышает 50 мг.

Лечение

- Диета. Включение в рацион продуктов, богатых витамином B_6 (зёрна злаков, бобовые культуры, бананы, мясо, рыба, печень, почки животных, дрожжи).
- Коррекция нарушений функций ЖКТ.
- Замена препаратов, инактивирующих витамин B_6, на другие, не оказывающие подобного действия. При невозможности произвести замену необходимо адекватное восполнение витамина B_6.
- Парентеральное введение пиридоксина (например, при заболеваниях ЖКТ) при:
  - † Синдроме недостаточности витамина B_6 — 30–600 мг/сут в/м или в/в.
  - † Недостаточности витамина B_6, вызванной приёмом ЛС, — 50–200 мг/сут в течение 3 нед, затем по 25–100 мг/сут в/м или в/в.
  - † Синдроме недостаточности витамина B_6 (с судорогами) у детей первого года жизни — начальная доза 10–100 мг/сут в/м или в/в.
- Парентеральное введение применяют в основном при невозможности приёма препарата внутрь, например при тошноте, рвоте. Взрослым назначают пиридоксин 50–100 мг/сут внутрь. При необходимости дозу можно увеличить до 600 мг/сут.
- Пиридоксин в дозе 5 мг и выше ослабляет эффект леводопы (но не комбинации леводопы и карбидопы), поэтому их одновременное назначение не рекомендовано.

Профилактика

- Взрослым пациентам (например, при лечении антибиотиками, сульфаниламидными или противотуберкулёзными препаратами) — 1,4–2 мг/сут.
- Женщинам, принимающим пероральные контрацептивы, — 2,5–10 мг/сут.
- Беременным и кормящим — 2,1–2,2 мг/сут.

Примечание. Хронический дефицит витамина B_6 увеличивает риск образования камней в почках.

Гипервитаминоз B_6

Гипервитаминоз B_6 — поступление чрезмерных доз (2–6 г/сут) витамина B_6.

Проявления. Прогрессирующая атаксия и потеря глубокой проприоцептивной и вибрационной чувствительности нижних конечностей. Болевая, температурная и тактильная чувствительность сохранены. Двигательный отдел нервной системы и ЦНС обычно не вовлечены.

Прогноз. Обратное развитие симптомов происходит медленно. Прекращение поступления пиридоксина (отмена препаратов витамина B_6, ограничения в диете) не оказывает существенного влияния на скорость выздоровления.

ВИТАМИН B_{12}

Витамин B_{12} (цианкобаламин, антианемический витамин, внешний фактор *Кастла*) — группа веществ, содержащих в своем составе атомы кобальта, связанную с ними циклическую корриновую группировку и содержащий рибозу нуклеотидный лиганд.

- Всасывается витамин B_{12} преимущественно в тонкой кишке. Это происходит благодаря связыванию его с внутренним фактором мукопротеидной природы (внутренний фактор *Кастла*) либо (при поступлении в избыточных дозах) за счёт пассивной диффузии.
- Попадая в кровь, кобаламины контактируют с транспортными белками. В комплексе с ними они поступают в органы и ткани.
- Выводится витамин B_{12} преимущественно кишечником, а также почками.
- Главным депо витамина B_{12} является печень.
- Основная биохимическая реакция, в которой кобаламины выступают в качестве кофермента, — трансметилирование (для него характерно образование метилкобаламина, выполняющего роль промежуточного переносчика метильной группы).

  † Метилкобаламин, являясь коферментом метионинтрансферазы, участвует в ресинтезе метионина путём переноса метильной группы с метилтетрагидрофолата на гомоцистеин.

  - Тетрагидрофолиевая кислота, образовавшаяся в результате этой реакции, в качестве кофермента участвует в метаболизме белков и нуклеиновых кислот. Её дефицит приводит к тому, что такие одноуглеродные остатки, как формиат и метилен, не могут вовлекаться в метаболические процессы вследствие отсутствия их акцептора — тетрагидрофолиевой кислоты. Результатом этого является ослабление синтеза пуринов, для которых необходим формиат, и тимидина, для синтеза которого требуется метилен. Следствием этого является нарушение синтеза нуклеиновых кислот и белка в клетках.

Гиповитаминоз B_{12}

• Приобретённый дефицит витамина B_{12} может иметь двоякое происхождение: экзогенное или эндогенное.

Причины

† Недостаточность содержания витамина в пище (экзогенный гиповитаминоз).

† Нарушение всасывания кобаламинов в кишечнике. Это может быть следствием:

‡ Недостаточности или отсутствия фактора *Касла*.

‡ Развития в кишечнике различных патологических процессов, например воспаления или опухолей (эндогенный дефицит витамина).

Проявления

† Болезнь *Аддисона—Бирмера* — классическое проявление B_{12}-витаминной недостаточности — наблюдается при атрофии слизистой оболочки желудка и дефиците внутреннего фактора *Касла*.

‡ Клинические симптомы витамин B_{12}-дефицитной анемии в основном носят неспецифический характер и обусловлены в значительной мере гипоксией: слабость, головокружение, одышка, сердцебиение, повышенная раздражительность, снижение аппетита, отёки.

‡ Нарушения функций ЖКТ (гипотрофия слизистой оболочки, ахилия, гипотрофия сосочков языка, повышение чувствительности к химическим веществам).

† Развитие дегенеративных процессов в спинном мозге (фуникулярный миелоз). Они сопровождаются парестезией, неустойчивой походкой, ослаблением рефлекторных реакций, появлением патологических рефлексов.

† Психические расстройства. Наблюдаются при тяжёлых гиповитаминозах.

• Наследуемая и врождённая B_{12}-витаминная недостаточность.

Причины

† Врождённый дефицит внутреннего фактора *Касла*.

† Нарушение всасывания кобаламинов в кишечнике.

† Генетический дефект транскобаламинов I и II. В последнем случае речь идет о полном отсутствии или значительном уменьшении содержания транскобаламинов, обеспечивающих транспорт витамина B_{12}.

Проявления

† Мегалобластная анемия.

† Различные варианты метилмалонатацидемии.

- Для дефицита витамина B_{12} любого генеза характерно снижение эффективности иммунных реакций и активности неспецифических факторов резистентности. Это приводит к ослаблению устойчивости организма к возбудителям инфекций.

ВИТАМИН С

Общая характеристика, метаболизм, физиологическая роль, суточная потребность и недостаточность аскорбиновой кислоты подробно описаны в статье «Гиповитаминоз» (см. приложение «Справочник терминов»).

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

В группе родственных соединений, обозначаемых как фолацины и выполняющих сходные биологические функции, ведущая роль принадлежит фолиевой кислоте.

- Поступающая с пищей фолиевая кислота всасывается в тонкой кишке при физиологических концентрациях путём активного транспорта, осуществляющего поступление витамина в кровь против концентрации градиента. При избытке фолацинов происходит частичное всасывание его путём диффузии.
- После поступления в кровь транспортируемая специальными белками фолиевая кислота накапливается в печени, которая является её депо.
- В организме фолиевая кислота образует несколько коферментных форм, главная из которых — тетрагидрофолиевая кислота. Её выведение происходит через почки, кишечник и с потом.
- Биологическая роль фолиевой кислоты связана с её участием в обмене нуклеиновых кислот и белка, особенно кроветворных клеток. Она непосредственно регулирует синтез метионина, пуриновых соединений и косвенно — пиримидиновых, трансформацию ряда аминокислот.
- В настоящее время получено значительное количество антагонистов фолиевой кислоты. В зависимости от их структуры их подразделяют на конкурентные и неконкурентные ингибиторы. Представители первой группы (например, 4-аминоптерин) эффективны в терапии острого лимфолейкоза и при некоторых формах солидных опухолей. Неконкурентные ингибиторы способны тормозить развитие ряда микроорганизмов, но неэффективны в онкологической практике.

НЕДОСТАТОК ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

- Приобретённый дефицит фолиевой кислоты обусловлен недостатком поступления фолацинов в организм с пищей.
- Наследуемые или врождённые формы недостатка фолиевой кислоты являются результатом нарушения генетической программы энтероцитов.

• Проявления:

† Мегалобластная анемия. По своим клиническим, гематологическим и биохимическим характеристикам она сходна с анемией при дефиците витамина B_{12}.

† Лейкопения и тромбоцитопения.

† Подавление активности иммунных реакций.

† Снижение фагоцитарной активности гранулоцитов.

† Ослабление резистентности организма к возбудителям инфекции (преимущественно вирусной природы).

ИЗБЫТОК ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Эффекты избыточного введения фолиевой кислоты изучены мало. Имеются лишь экспериментальные данные о возможности развития иммунодепрессии при введении избытка фолатов.

БИОТИН

Биологическая роль биотина определяется тем, что он входит в состав активного центра биотинзависимых ферментов, ответственных за включение CO_2 в различные органические кислоты (реакции карбоксилирования). У человека потребности в биотине обеспечиваются интенсивным синтезом витамина в кишечнике. Эффекты избыточного поступления биотина в организм изучены мало. В эксперименте показано наличие у биотина иммуностимулирующих свойств.

ДЕФИЦИТ БИОТИНА

• Причины:

† Приобретённый дефицит биотина.

‡ Потребление большого количества сырого яичного белка.

‡ Длительный приём сульфаниламидов и антибиотиков. Сульфаниламиды и антибиотики подавляют рост бактерий кишечника, синтезирующих биотин.

† Причины единичных случаев врождённой недостаточности биотина изучены недостаточно.

• Проявления:

† Дерматиты, сочетающиеся с избыточной продукцией сальных желёз кожи, выпадением волос, ломкостью ногтей.

† Мышечные боли.

† Анемии.

† Психическая депрессия.

ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА

Пантотеновая кислота (витамин B_5) получила своё название в связи с широким распространением в живых объектах: микроорганизмах, растениях, в тканях животных.

- Всасывается пантотеновая кислота в кишечнике (как путём пассивной диффузии, так и активного транспорта).
- Доставляется белками крови (в основном, глобулинами) к органам и тканям.
- Основной коферментной формой пантотеновой кислоты является кофермент А, или коэнзим А (КоА). В связи с этим пантотеновая кислота участвует в реализации многих фундаментальных биохимических процессов: окисления и синтеза жирных кислот; окислительного декарбоксилирования α-кетокислот (пируват, α-кетоглутарат); цикла трикарбоновых кислот; синтеза нейтральных жиров, стероидных гормонов, фосфолипидов, ацетилхолина, гема Hb и многих других.
- Выводится пантотеновая кислота кишечником и почками.
- Пантотеновая кислота обладает низкой токсичностью даже в высоких дозах. В связи с этим случаев интоксикации ею не описано.

НЕДОСТАТОК ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Учитывая, что пантотеновая кислота содержится практически во всех пищевых продуктах в достаточных количествах, её дефицит у человека встречается весьма нечасто.

- Причиной редких случаев дефицита пантотеновой кислоты является её недостаток в пище.
- Проявления:
  - † Поражение нервной системы (нарушения сна, повышенная утомляемость, головные боли, парестезии, невриты, параличи).
  - † Дегенеративные изменения в коре надпочечников с развитием гипокортицизма.
  - † Патология сердца и почек (дистрофические изменения, нарушения ритма сердца).
  - † Поражение ЖКТ (потеря аппетита, нарушение полостного и пристеночного пищеварения), а также других органов и тканей.

ВИТАМИН PP

Витамин PP (витамин B_3, ниацин, никотиновая кислота, никотинамид) всасывается в тонкой кишке (путём как диффузии, так и активного переноса). С током крови витамин поступает во внутренние органы, где метаболизирует, превращаясь в НАД и НАДФ. Выводится из организма витамин PP почками.

Никотинамид в виде коферментов НАД и НАДФ выполняет свою функцию в составе ряда дегидрогеназ. Последние участвуют в реакциях окисления аминокислот, углеводов, липидов.

Гиповитаминоз PP

Основная причина гиповитаминоза PP — значительный его дефицит в пище. В редких случаях гиповитаминоз развивается при генетически детерминированных ферментопатиях.

Пеллагра

Главный клинический синдром, развивающийся при дефиците никотиновой кислоты — пеллагра (отсюда происходит название витамина PP — Pellagra Prevention).

Пеллагра (итал. pelle agra — шершавая кожа) характеризуется:

- Чувством жжения во рту (выявляется на начальном этапе гиповитаминоза).
- Изъязвлениями слизистой оболочка рта, стоматитами, гингивитами, поражениями языка и желудка. Они сопровождается болями в области живота, частыми поносами, гипогидратацией организма. На слизистой оболочке кишечника (особенно толстого) нередко выявляются эрозии и изъязвления.
- Признаками симметричного дерматита на коже, в местах, подверженных влиянию прямых солнечных лучей — обычно на конечностях, шее и лице.
- Шелушением кожи с последующим гиперкератозом и пигментацией в местах локализации эритемы.
- Нарушениями психики. Проявляются в виде депрессии, галлюцинаций, психозов, в тяжёлых случаях возможна деменция — приобретённое слабоумие.

В настоящее время классическая картина недостаточности никотиновой кислоты встречается редко. Обычно гиповитаминоз PP характеризуется стёртой малоспецифической картиной, клинически напоминающей пеллагру (болезнь *Хартнапа*). При ней выявлено нарушение синтеза никотиновой кислоты из триптофана.

Гипервитаминоз PP

Избыточный приём никотиновой кислоты (но не никотинамида) может сопровождаться неспецифической реакцией — гиперемией лица с ощущением жара. Иногда при приёме витамина PP могут развиваться аллергические реакции.

ГЛАВА 15

ГИПОКСИЯ

Термин «гипоксия» этимологически и содержательно трактуют двояко.

- В одних случаях за основу берут терминологический элемент *oxy* как относящийся к кислороду — *oxygenium* (кислород). В такой трактовке термин «гипоксия» определяют следующим образом:

ГИПОКСИЯ —

- состояние, возникающее в результате
- недостаточного обеспечения тканей организма кислородом и/или
- нарушения его усвоения в ходе биологического окисления.

Синонимами понятия «гипоксия» в такой трактовке являются «кислородное голодание» и «кислородная недостаточность».

- В других случаях терминологический элемент *oxy* трактуют как относящийся к окислению (от англ. *oxydation* — окисление). В этом варианте термин «гипоксия» применяют в более широком смысле:

ГИПОКСИЯ —

- типовой патологический процесс,
- развивающийся в результате недостаточности биологического окисления,
- приводящий к нарушению энергетического обеспечения функций и пластических процессов в организме.

Такая трактовка термина «гипоксия» означает абсолютную или относительную недостаточность уровня реального энергообеспечения по сравнению с уровнем функциональной активности и интенсив-

ности пластических процессов в органе, ткани, организме. Это состояние приводит к нарушению жизнедеятельности организма в целом, расстройствам функций органов и тканей. Морфологические изменения в них имеют различный масштаб и степень, вплоть до гибели клеток и деструкции неклеточных структур.

Гипоксемия

Гипоксия (в любом варианте трактовки) нередко сочетается с гипоксемией.

ГИПОКСЕМИЯ —
- уменьшение по сравнению с должными
- уровней напряжения и содержания кислорода в крови.

Аноксия и аноксемия

В связи с разработкой проблемы гипоксии в эксперименте (например, при работе с препаратами изолированных органов, фрагментов тканей или клеток) создают условия аноксии — отсутствия кислорода и, как правило, прекращения процессов биологического окисления — или аноксемии — отсутствия кислорода в крови, применяемой для перфузии отдельных органов, тканей, клеток или субклеточных структур. В целостном живом организме формирование этих состояний невозможно.

Критерии классификации гипоксий

Гипоксические состояния классифицируют с учётом различных критериев: этиологии, выраженности расстройств, скорости развития и длительности гипоксии.

ЭТИОЛОГИЯ

По этиологии выделяют несколько типов гипоксии (рис. 15-1), условно объединяемых в две группы: экзогенные (нормо- и гипобарическая гипоксия) и эндогенные.

ВЫРАЖЕННОСТЬ РАССТРОЙСТВ

По критерию выраженности расстройств жизнедеятельности организма различают следующие виды гипоксии: лёгкую, среднюю (умеренную), тяжёлую, критическую (опасную для жизни, летальную).

В качестве основных признаков той или иной выраженности (тяжести) гипоксии используют следующие:

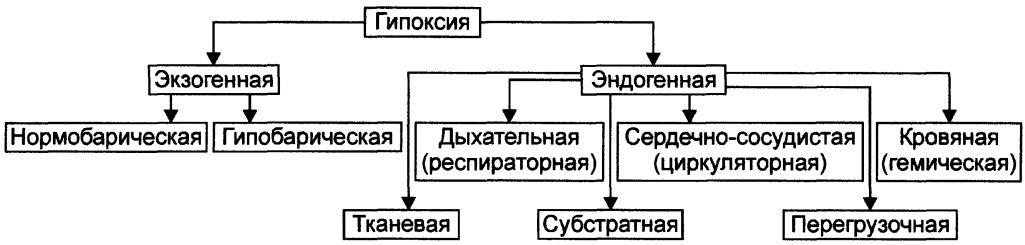


Рис. 15-1. Типы гипоксии по этиологии.

- степень нарушения нервно-психической деятельности,
- выраженность расстройств функций ССС и дыхательной систем,
- величину отклонений показателей газового состава и КЩР крови, а также некоторых других показателей.

СКОРОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ

По критериям скорости возникновения и длительности гипоксического состояния выделяют несколько его разновидностей.

Молниеносная

Молниеносная (острейшая) гипоксия развивается в течение нескольких секунд. Как правило, через несколько десятков секунд (в пределах первой минуты) после действия причины гипоксии выявляется тяжёлое состояние пациента, нередко служащее причиной его смерти [(например, при разгерметизации летательных аппаратов на большой (более 9000–11 000 м) высоте или в результате быстрой потери большого количества крови (например, при ранениях крупных артериальных сосудов или разрыве аневризмы их стенки)].

Острая

Острая гипоксия развивается через несколько минут (как правило, в пределах первого часа) после воздействия причины гипоксии (например, в результате *острой кровопотери* или острой дыхательной недостаточности).

Подострая

Подострая гипоксия формируется в течение нескольких часов (но в пределах первых суток). Примерами такой разновидности могут быть гипоксические состояния, развивающиеся в результате попадания в организм метгемоглобинообразователей (нитратов, окислов азота, бензола), венозной кровопотери, медленно нарастающей дыхательной или сердечной недостаточности.

Хроническая

Хроническая гипоксия развивается и/или длится более чем несколько суток (недели, месяцы, годы), например, при хронической анемии, сердечной или дыхательной недостаточности.

Этиология и патогенез различных типов гипоксии

ЭКЗОГЕННЫЙ ТИП ГИПОКСИИ

К экзогенным типам гипоксии относят нормо- и гипобарическую гипоксию. Причина их развития: уменьшение парциального давления кислорода (pO_2) в воздухе, поступающем в организм.

- При нормальном барометрическом давлении говорят о нормобарической экзогенной гипоксии.
- При снижении барометрического давления экзогенную гипоксию называют гипобарической.

Нормобарическая экзогенная гипоксия

Причины нормобарической экзогенной гипоксии: ограничение поступления в организм кислорода с воздухом при нормальном барометрическом давлении. Такие условия складываются при:

- Нахождении людей в небольшом и/или плохо вентилируемом пространстве (помещении, шахте, колодце, лифте).
- Нарушениях регенерации воздуха и/или подачи кислородной смеси для дыхания в летательных и глубинных аппаратах, автономных костюмах (космонавтов, лётчиков, водолазов, спасателей, пожарников).
- Несоблюдении методики ИВЛ.

Гипобарическая экзогенная гипоксия

Причины гипобарической экзогенной гипоксии: снижение барометрического давления при подъёме на высоту (более 3 000—3 500 м, где pO_2 воздуха снижено примерно до 100 мм рт.ст.) или в барокамере. В этих условиях возможно развитие либо горной, либо высотной, либо декомпрессионной болезни.

- **Горная болезнь** наблюдается при подъёме в горы, где организм подвергается воздействию не только пониженного содержания кислорода в воздухе и пониженного барометрического давления, но также более или менее выраженной физической нагрузки, охлаждения, повышенной инсоляции и других факторов средне- и высокогорья.

- **Высотная болезнь** развивается у людей, поднятых на большую высоту в открытых летательных аппаратах, на креслах-подъёмниках, а также при снижении давления в барокамере. В этих случаях на организм действуют в основном сниженные pO_2 во вдыхаемом воздухе и барометрическое давление.
- **Декомпрессионная болезнь** наблюдается при резком снижении барометрического давления (например, в результате разгерметизации летательных аппаратов на высоте более 10 000 −11 000 м). При этом формируется опасное для жизни состояние, отличающееся от горной и высотной болезни острым или даже молниеносным течением.

Патогенез экзогенных гипоксий

К основным звеньям патогенеза экзогенной гипоксии (независимо от её причины) относятся артериальная гипоксемия, гипокапния, газовый алкалоз, сменяющийся ацидозом; артериальная гипотензия, сочетающаяся с гипоперфузией органов и тканей.

- Снижение напряжения кислорода в плазме артериальной крови (артериальная гипоксемия) — инициальное и главное звено экзогенной гипоксии. Гипоксемия ведёт к уменьшению насыщения кислородом Hb, общего содержания кислорода в крови и как следствие — к нарушениям газообмена и метаболизма в тканях.
- Снижение напряжения в крови углекислого газа (гипокапния). Она возникает в результате компенсаторной гипервентиляции лёгких (в связи с гипоксемией).
- Газовый алкалоз является результатом гипокапнии.

  Вместе с тем следует помнить, что при наличии во вдыхаемом воздухе высокого содержания углекислого газа (например, при дыхании в замкнутом пространстве или в производственных условиях) экзогенная гипоксемия может сочетаться с гиперкапнией и ацидозом. Умеренная гиперкапния (в отличие от гипокапнии) не усугубляет влияний экзогенной гипоксии, а напротив, способствует увеличению кровообращения в сосудах мозга и сердца. Однако значительное увеличение pCO_2 в крови приводит к ацидозу, дисбалансу ионов в клетках и биологических жидкостях, гипоксемии, снижению сродства Hb к кислороду и ряду других патогенных эффектов.

- Снижение системного АД (артериальная гипотензия), сочетающееся с гипоперфузией тканей, в значительной мере является следствием гипокапнии. CO_2 относится к числу основных факторов регуляции тонуса сосудов мозга. Значительное снижение p_aCO_2 является сигналом к сужению просвета артериол мозга, сердца и уменьшения их кровоснабжения. Эти изменения служат причиной существенных расстройств жизнедеятельности организма, включая развитие обморока и коронарной недостаточности (проявляющейся стенокардией, а иногда — инфарктом миокарда).

Параллельно с указанными отклонениями выявляются нарушения ионного баланса как в клетках, так и в биологических жидкостях: межклеточной, плазме крови (гипернатриемия, гипокалиемия и гипокальциемия), лимфе, ликворе. Описанные выше отклонения могут быть уменьшены или устранены путём добавления к вдыхаемому воздуху необходимого (расчётного) количества углекислого газа.

ЭНДОГЕННЫЕ ТИПЫ ГИПОКСИИ

Эндогенные гипоксические состояния в большинстве случаев являются результатом патологических процессов и болезней, приводящих к недостаточному транспорту к органам кислорода, субстратов обмена веществ и/или использования их тканями. Гипоксия различной выраженности и длительности может также развиться в результате резкого увеличения потребности организма в энергии в связи со значительно возросшими нагрузками (например, при резком повышении физической нагрузки). При этом даже максимальная активация кислородтранспортных и энергопродуцирующих систем не способна ликвидировать энергодефицита (перегрузочная гипоксия).

Дыхательная гипоксия

Причина дыхательной (респираторной) гипоксии — недостаточность газообмена в лёгких — дыхательная недостаточность.

Патогенез

Развитие дыхательной недостаточности может быть обусловлено альвеолярной гиповентиляцией, сниженной перфузией кровью лёгких, нарушением диффузии кислорода через аэрогематический барьер, диссоциацией вентиляционно-перфузионного соотношения. Независимо от происхождения дыхательной гипоксии инициальным патогенетическим звеном является артериальная гипоксемия, обычно сочетающаяся с гиперкапнией и ацидозом.

- **Альвеолярная гиповентиляция** характеризуется тем, что объём вентиляции лёгких за единицу времени ниже потребности организма в газообмене за то же самое время. Такое состояние является результатом нарушения биомеханических свойств дыхательного аппарата и расстройства регуляции вентиляции лёгких.

  † Нарушения биомеханики дыхания могут быть обструктивными и рестриктивными.

  ‡ Причины нарушений обструктивного типа: отёк стенок бронхов и бронхиол, опухоли, инородные тела в просвете воздухоносных путей.

  ‡ Причины нарушений рестриктивного типа (вследствие снижения эластических свойств лёгких и их растяжимости): обширные пневмонии, ателектазы, отёк и пневмосклероз лёгких, пневмо- или гемоторакс, ригидность костно-хрящевого аппарата грудной клетки, значительный объём экссудата в плевральной полости.

† Расстройства механизмов регуляции дыхания.

Причины расстройств: прямое действие повреждающих факторов на нейроны дыхательного центра (например, кровоизлияние, опухоль, отёк, воспаление в продолговатом мозге или области моста) и рефлекторные влияния в виде:

§ дефицита афферентации, возбуждающей нейроны дыхательного центра (например, при отравлении наркотиками);

§ избытка возбуждающей импульсации, приводящей к частому поверхностному дыханию (например, при стрессе, неврозах, энцефалитах);

§ избытка тормозной афферентации (например, при раздражении слизистой оболочки носовых ходов и трахеи химическими веществами или механически, при острых трахеитах и бронхитах).

• **Снижение перфузии лёгких кровью**

Причины:

† Уменьшение ОЦК (гиповолемия).

† Недостаточность сократительной функции сердца.

† Увеличение сопротивления току крови в сосудистом русле лёгких (пре- и/или посткапиллярная гипертензия).

† Повышение давления воздуха в альвеолах и/или дыхательных путях.

† Открытие артериовенозных анастомозов и сброс крови по внутри- и внелёгочным шунтам справа налево, минуя капилляры альвеол.

• **Нарушение диффузии кислорода через аэрогематический барьер**

Причины:

Утолщение и/или уплотнение компонентов альвеолокапиллярной мембраны. Это ведёт к более или менее выраженному альвеолокапиллярному разобщению газовой среды альвеол и крови капилляров. Такой феномен наблюдается при интерстициальном отёке лёгких, диффузном фиброзе интерстиция лёгких (например, при фиброзирующем альвеолите), пневмокониозах (состояниях, характеризующихся очаговой и диффузной гиперпродукцией соединительной ткани в лёгких, например при силикозе, асбестозе, саркоидозе).

• **Диссоциация вентиляционно-перфузионного соотношения**

Причины:

† Нарушение проходимости бронхов и/или бронхиол.

† Снижение растяжимости альвеол.

† Локальное снижение кровотока в лёгких.

Такие изменения наблюдаются, например, при бронхоспазме и пневмосклерозе различного генеза, эмфиземе лёгких, эмболии или тромбозе ветвей их сосудистого русла. Это приводит к тому, что какие-то регионы лёгких нормально вентилируются, но недостаточно перфузируются кровью, какие-то, напротив, хорошо кровоснабжаются, но недостаточно вентилируются. В связи с этим в крови, оттекающей от лёгких, выявляется гипоксемия.

Изменения газового состава и pH крови

Изменения газового состава и pH крови при дыхательном типе гипоксии представлены на рис. 15-2.

- Снижение p_aO_2 и p_vO_2 (артериальная и венозная гипоксемия).
- Как правило, увеличение p_aCO_2 (гиперкапния).
- Ацидоз (на раннем этапе острой дыхательной недостаточности — газовый, а затем и негазовый).
- Снижение показателей S_aO_2 и S_vO_2 (насыщения Hb соответственно артериальной и венозной крови).

Рис. 15-2. Типичные изменения газового состава и pH крови при гипоксии дыхательного типа.

Циркуляторная гипоксия

Причина сердечно-сосудистой (циркуляторной, гемодинамической) гипоксии: недостаточность кровоснабжения тканей и органов.

Патогенез. Недостаточность кровоснабжения формируется на основе гиповолемии, сердечной недостаточности, снижения тонуса стенок сосудов, расстройств микроциркуляции, нарушений диффузии кислорода из капиллярной крови к клеткам.

- **Гиповолемия** — уменьшение общего объёма крови в сосудистом русле и полостях сердца. Это один из важных механизмов развития недостаточности кровообращения и циркуляторной гипоксии. Причины гиповолемии:
  - † Большая кровопотеря.
  - † Гипогидратация организма (например, при хронических поносах, ожоговой болезни, массивном длительном потоотделении).
- **Сердечная недостаточность** проявляется снижением выброса крови из желудочков сердца и как следствие — уменьшением ОЦК. Причины:
  - † Прямое повреждение миокарда (например, кардиотропными токсинами, при его инфаркте, диффузном кардиосклерозе).
  - † Перегрузка миокарда (например, увеличенной массой крови или повышенным сосудистым сопротивлением её току).
  - † Нарушение диастолического расслабления сердца (например, при его сдавлении — тампонаде экссудатом или кровью, накопившимися в полости перикарда).

• **Снижение тонуса стенок сосудов**

Снижение тонуса стенок сосудов (как артериальных, так и венозных). Это приводит к увеличению ёмкости сосудистого русла и уменьшению ОЦК. Причины:

† Снижение адренергических влияний на стенки сосудов (например, при надпочечниковой недостаточности, повреждении нейронов кардиовазомоторного центра).

† Доминирование холинергических воздействий (например, при невротических состояниях, на торпидной стадии шока, при отклонениях показателей электролитного баланса и КЩР).

† Дефицит минералокортикоидов в организме.

Гипотония стенок сосудов любого происхождения обусловливает снижение артериального и перфузионного давления, а также объёма кровотока в сосудах тканей и органов.

• **Расстройства микроциркуляции**

Расстройства микроциркуляции подробно рассмотрены в главе 22 «Патофизиология сердца и сосудов».

• **Нарушение диффузии кислорода** через стенку микрососудов, в межклеточной жидкости, через плазмолемму и цитозоль к митохондриям. В конечном счёте это приводит к дефициту кислорода в матриксе митохондрий и, следовательно, к снижению интенсивности тканевого дыхания. Причины:

† Уплотнение стенок микрососудов (например, при дистрофиях их стенок, васкулитах, артериолосклерозе, интерстициальном отёке, микседеме).

† Мембранопатии клеток (например, при активации липопероксидного процесса, клеточных дистрофиях, опухолевом росте).

Циркуляторная гипоксия часто является результатом комбинации указанных выше механизмов (например, при коллапсе, шоке, надпочечниковой недостаточности и гиперкортицизме различного генеза, артериальной гипер- и гипотензии).

Виды циркуляторной гипоксии

Важной особенностью гипоксии циркуляторного типа является возможность развития локальной и системной её форм.

• **Локальная гипоксия**

Причины:

† Местные расстройства кровообращения (венозная гиперемия, ишемия, стаз).

† Регионарные нарушения диффузии кислорода из крови к клеткам и их митохондриям.

• **Системная гипоксия**

Причины:

† Гиповолемия.

† Сердечная недостаточность.

† Генерализованные формы снижения тонуса сосудов.

Изменения газового состава и pH крови

Изменения газового состава и pH крови при гипоксии циркуляторного типа представлены на рис. 15-3.

- Снижение p_vO_2 (венозная гипоксемия).
- Нормальное (как правило) p_aO_2.
- Увеличение артериовенозной разницы по кислороду (за исключением вариантов с масштабным сбросом крови по артериовенозным шунтам, минуя капиллярную сеть).
- Негазовый ацидоз.
- Снижение S_vO_2 (исключение — гипоксия при артериовенозном шунтировании).

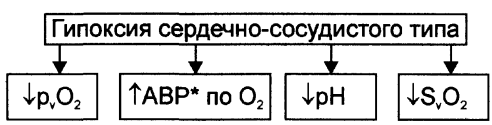


Рис. 15-3. Типичные изменения газового состава и pH крови при гипоксии сердечно-сосудистого типа. *АВР — артерио-венозная разница по кислороду.

Гемический тип гипоксии

Причина кровяной (гемической) гипоксии: снижение эффективной кислородной ёмкости крови и, следовательно, её транспортирующей кислород функции.

Hb является оптимальным переносчиком кислорода. Транспорт кислорода от лёгких к тканям почти полностью осуществляется при участии Hb. Наибольшее количество кислорода, которое способен переносить Hb, равно 1,39 мл газообразного O_2 на 1 г Hb. Реально транспортная способность Hb определяется количеством кислорода, связанного с Hb, и количеством кислорода, отданного тканям. При насыщении Hb кислородом в среднем на 96% кислородная ёмкость артериальной крови (V_aO_2) достигает примерно 20% (объёмных). В венозной крови этот показатель приближается к 14 % (объёмным). Следовательно, артериовенозная разница по кислороду составляет 6%.

Патогенез. Главными звеньями механизма снижения кислородной ёмкости крови являются уменьшение содержания Hb в единице объёма крови (и, как правило, в организме в целом) и нарушения транспортных свойств Hb. В целом гемический тип гипоксии характеризуется снижением способности Hb эрит-

роцитов связывать кислород (в капиллярах лёгких), транспортировать и отдавать оптимальное количество его в тканях. При этом реальная кислородная ёмкость крови может снижаться до 5—10 % (объёмных).

• **Уменьшение содержания Hb в единице объёма крови**

Ведущее к гипоксии уменьшение содержания Hb в единице объёма крови и в организме в целом наблюдается при:

† весьма существенном уменьшении числа эритроцитов и/или

† снижении содержания Hb (иногда до 40—60 г/л), т.е. при выраженных анемиях.

• **Нарушения транспортных свойств Hb**

Нарушения транспортных свойств Hb обусловлены изменением его способности к оксигенации в крови капилляров альвеол и дезоксигенации в капиллярах тканей. Эти изменения (гемоглобинопатии) могут быть наследуемыми или приобретёнными.

† **Наследуемые гемоглобинопатии**. Причиной наследуемого снижения свойства Hb транспортировать кислород к тканям чаще всего являются мутации генов, сопровождающиеся нарушением аминокислотного состава глобинов. Существует множество наследственных гемоглобинопатий. Так, в каталоге OMIM наследственных болезней человека (каталог проф. Виктора МакКьюсика) зарегистрировано не менее 700 аллелей глобинов (см. также статьи «Гемоглобин» и «Гемоглобинопатии» в приложении «Справочник терминов»).

† **Приобретённые гемоглобинопатии**. Причиной приобретённых гемоглобинопатий чаще всего является повышенное содержание в крови метгемоглобинообразователей, окиси углерода, карбиламингемоглобина, нитроксигемоглобина.

‡ Метгемоглобинообразователи — группа веществ, обусловливающих переход иона железа из закисной формы (Fe^{2+}) в окисную (Fe^{3+}). Последняя форма обычно находится в связи с OH^-. К метгемоглобинообразователям относятся нитраты, нитриты, хиноны, соединения хлорноватистой кислоты, некоторые ЛС (сульфаниламиды, фенацетин, амидопирин), эндогенные перекисные соединения. Образование метгемоглобина (MetHb) — обратимый процесс. Устранение метгемоглобинообразователя из организма сопровождается переходом (в течение нескольких часов) железа Hb в закисную форму. Участвующая в этом процессе МК дегидрируется в пировиноградную. MetHb не способен переносить кислород. В связи с этим кислородная ёмкость крови снижается. Учитывая, что MetHb имеет тёмно-коричневую окраску, кровь и ткани организма также приобретают соответствующий оттенок.

‡ Окись углерода обладает высоким сродством (почти в 300 раз больше по сравнению с кислородом) к Hb. Окись углерода содержится в достаточно высокой концентрации в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания, работающих на бензине или керосине; в бытовом газе; в составе многих газов, образующихся в литейном производстве; при обжиге кирпича; при получении ацетона, метанола, аммиака и ряда других веществ. При взаимодействии окиси углерода с Hb образуется карбоксигемоглобин (HbCO), теряющий спо-

собность транспортировать кислород к тканям. Количество образующегося HbCO прямо пропорционально pCO и обратно пропорционально pO_2 в воздухе. Выраженные нарушения жизнедеятельности организма развиваются при увеличении содержания HbCO в крови до 50% (от общей концентрации Hb). Повышение его уровня до 70–75% приводит к выраженной гипоксемии и смерти. Устранение CO из вдыхаемого воздуха обусловливает диссоциацию HbCO, но этот процесс протекает медленно и занимает несколько часов. HbCO имеет ярко-красный цвет. В связи с этим при его избыточном образовании в организме кожа и слизистые оболочки становятся красными.

‡ Другие соединения Hb (например, карбиламингемоглобин, нитроксигемоглобин), образующиеся под влиянием сильных окислителей, также снижают транспортную способность Hb и вызывают развитие гемической гипоксии.

‡ Образование и диссоциация HbO_2 во многом зависят от физико-химических свойств плазмы крови. Изменения pH, осмотического давления, содержания 2,3-дифосфоглицерата, реологических свойств снижают транспортные свойства Hb и способность HbO_2 отдавать кислород тканям.

Изменения газового состава и pH крови

Изменения газового состава и pH крови при гемической гипоксии представлены на рис. 15-4.

- Снижение объёмного содержания кислорода в артериальной крови (V_aO_2 в норме равно 19,5–21 объёмных %).
- Нормальное (!) парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.
- Снижение p_vO_2 (венозная гипоксемия).
- Уменьшение V_vO_2.
- Негазовый ацидоз.
- Снижение артериовенозной разницы по кислороду.

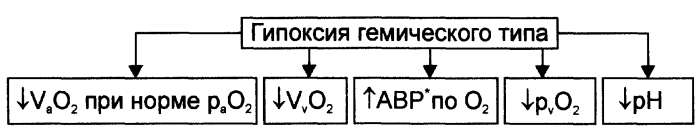


Рис. 15-4. Типичные изменения газового состава и pH крови при гипоксии гемического типа. * АВР — артерио-венозная разница по кислороду.

Тканевая гипоксия

Причины тканевой гипоксии: факторы, снижающие эффективность утилизации кислорода клетками тканей и/или сопряжения окисления и фосфорилирования.

Патогенез

- **Снижение эффективности усвоения кислорода клетками** наиболее часто является результатом ингибирования активности ферментов биологического

окисления, значительного изменения физико-химических параметров в тканях, торможения синтеза ферментов биологического окисления и повреждения мембран клеток.

† Подавление активности ферментов биологического окисления наблюдается при:

‡ Специфическом ингибировании ферментов. Примером могут служить ионы циана (CN^-), препятствующие окислению цитохрома. В результате блокируется восстановление железа дыхательного фермента и транспорта кислорода к цитохрому. При этом реакции тканевого дыхания, активируемые другими агентами (не содержащими железо), не ингибируются. Однако эффективность этих реакций весьма мала и не предотвращает развития гипоксии и нарушений жизнедеятельности.

Аналогичные последствия вызывает блокада активных центров ферментов тканевого дыхания антимицином А, соединениями, содержащими сульфид-ион S^{2-}, и некоторыми другими веществами.

‡ Неспецифическом ингибировании ферментов биологического окисления ионами металлов (Ag^{2+}, Hg^{2+}, Cu^{2+}). При этом указанные металлы обратимо взаимодействуют с SH-группами фермента с образованием его неактивной меркаптоидной формы.

‡ Конкурентном ингибировании ферментов биологического окисления. Оно заключается в блокировании активного центра фермента веществом, имеющим структурную аналогию с естественным субстратом реакции. Эффект конкурентного ингибирования фермента может быть устранён или снижен при возрастании содержания в клетке истинного субстрата. В роли конкурентных ингибиторов могут выступать оксалат и малонат, блокирующие взаимодействие сукцината с сукцинатдегидрогеназой в цикле трикарбоновых кислот; фторлимонная кислота, конкурирующая за активный центр аконитазы с цитратом.

† Изменения физико-химических параметров в тканях (температуры, электролитного состава, pH, фазового состояния мембранных компонентов) в более или менее выраженной мере снижают эффективность биологического окисления. Отклонение от нормы указанных и других параметров наблюдается при многих болезнях и патологических состояниях: гипертермиях и гипотермиях, недостаточности различных органов (сердца, почек, печени), анемиях и ряде других.

† Торможение синтеза ферментов биологического окисления может наблюдаться при общем или частичном (особенно белковом) голодании; при большинстве гипо- и дисвитаминозов; нарушении обмена минеральных веществ, необходимых для синтеза ферментов.

† Повреждение мембран. В наибольшей мере это относится к мембранам митохондрий. Повреждение и деструкция мембран являются результатом:

‡ Чрезмерной интенсификации свободнорадикальных и липопероксидных процессов.

‡ Активации гидролаз лизосом.

‡ Детергентного действия избытка амфифильных соединений.

‡ Перерастяжения и разрыва набухших клеток и их митохондрий.

Указанные механизмы повреждения клеточных мембран реализуются при многих патологических процессах и болезнях неинфекционного и инфекционного генеза, сопровождающихся расстройствами дыхания, кровообращения, питания, развитием иммунопатологических реакций и ряда других состояний. Важно, что выраженная гипоксия любого типа сама по себе активирует многие механизмы, приводящие к повреждению мембран и ферментов клеток с развитием тканевой гипоксии.

- **Снижение степени сопряжения окисления и фосфорилирования** макроэргических соединений в дыхательной цепи.

† В этих условиях увеличиваются расход кислорода тканями и интенсивность функционирования компонентов дыхательной цепи. Однако большая часть энергии транспорта электронов трансформируется в тепло и не используется для ресинтеза макроэргов. Эффективность биологического окисления снижается. Клетки не получают энергетического обеспечения. В связи с этим нарушаются их функции и жизнедеятельность организма в целом.

† Выраженной способностью разобщать процессы окисления и фосфорилирования обладают многие эндогенные агенты (например, избыток Ca^{2+}, H^+, ВЖК, йодсодержащие гормоны щитовидной железы), а также экзогенные вещества (2,4-динитрофенол, дикумарин, пентахлорфенол, грамицидин и др.).

Изменения газового состава и pH крови

Изменения газового состава и pH крови при тканевой гипоксии представлены на рис. 15-5.

- Увеличение парциального напряжения кислорода в венозной крови.
- Повышение сатурации Hb кислородом в венозной крови.
- Увеличение объёмного содержания кислорода в венозной крови.
- Нормальный диапазон pO_2, SO_2 и VO_2 в артериальной крови (в типичных случаях).
- Уменьшение артериовенозной разницы по кислороду (исключение — тканевая гипоксия, развившаяся при действии разобщителей окисления и фосфорилирования).
- Негазовый ацидоз.

Рис. 15-5. Типичные изменения газового состава и pH крови при гипоксии тканевого типа. *При действии разобщающих агентов может меняться незначительно.

Субстратный тип гипоксии

Причина: дефицит в клетках субстратов биологического окисления. В клинической практике речь чаще всего идёт о глюкозе. При этом доставка к клеткам кислорода существенно не нарушена.

Патогенез субстратной гипоксии заключается в прогрессирующем торможении биологического окисления. В связи с этим в клетках быстро снижаются уровень АТФ и креатинфосфата, величина МП. Изменяются и другие электрофизиологические показатели, нарушаются различные пути метаболизма и пластические процессы.

Изменения газового состава и pH крови при субстратной гипоксии представлены на рис. 15-6.

- Увеличение парциального напряжения кислорода в венозной крови.
- Повышение сатурации кислородом Hb эритроцитов венозной крови.
- Возрастание объёмного содержания кислорода в венозной крови.
- Уменьшение артерио-венозной разницы по кислороду.
- Нормальные значения p_aO_2, S_aO_2, V_aO_2.
- Ацидоз, развивающийся в результате нарушений обмена веществ, гемодинамики, внешнего дыхания и других изменений, обусловленных болезнью или патологическим процессом, вызвавшим гипоксию субстратного типа. Например, при СД — дефицит глюкозы в клетках, в организме накапливаются КТ, лактат, пируват (в связи с нарушением липидного и углеводного обмена), что приводит к метаболическому ацидозу.

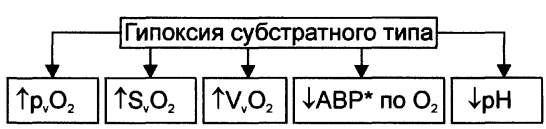


Рис. 15-6. Типичные изменения газового состава и pH крови при гипоксии субстратного типа. *АВР — артерио-венозная разница по кислороду.

Перегрузочный тип гипоксии

Причина перегрузочной гипоксии: значительное и/или длительное увеличение функции тканей, органов или их систем. При этом интенсификация доставки к ним кислорода и субстратов метаболизма, обмена веществ, реакций сопряжения окисления и фосфорилирования не способны устранить дефицит макроэргических соединений, развившийся в результате гиперфункции клетки. Наиболее часто речь идёт о ситуациях, вызывающих повышенное и/или продолжительное функционирование скелетных мышц и миокарда.

Патогенез. Чрезмерная по уровню и/или длительности нагрузка на мышцу (скелетную или сердца) обусловливает:

- Относительную (по сравнению с требуемым при данном уровне функции) недостаточность кровоснабжения мышцы.
- Дефицит кислорода в миоцитах. Последний вызывает недостаточность процессов биологического окисления в них.

Изменения газового состава и pH крови при перегрузочной гипоксии приведены на рис. 15-7.

- Снижение парциального напряжения кислорода в венозной крови (венозная гипоксемия), оттекающей от гиперфункционирующей мышцы.
- Уменьшение степени сатурации Hb эритроцитов в венозной крови.
- Увеличение артериовенозной разницы по кислороду.
- Увеличение парциального напряжения углекислого газа (гиперкапния) в венозной крови, что является результатом активированного метаболизма в ткани мышцы.
- Ацидоз в пробах крови, взятой из вены гиперфункционирующей мышцы.

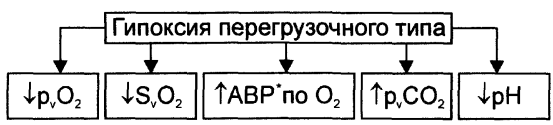


Рис. 15-7. Типичные изменения газового состава и pH крови при гипоксии перегрузочного типа. *АВР — артерио-венозная разница по кислороду.

Смешанный тип гипоксии

Смешанный тип гипоксии является результатом сочетания нескольких разновидностей гипоксии.

Причины

- Факторы, нарушающие два и более механизма доставки и использования кислорода и субстратов метаболизма в процессе биологического окисления.
  - † Примером могут служить наркотические вещества, способные в высоких дозах угнетать функцию сердца, нейронов дыхательного центра и активность ферментов тканевого дыхания. В результате развивается смешанная гипоксия гемодинамического, дыхательного и тканевого типов.
  - † Острая массивная кровопотеря приводит как к снижению кислородной ёмкости крови (в связи с уменьшением содержания Hb), так и к расстройству кровообращения: развиваются гемический и гемодинамический типы гипоксии.
- Последовательное влияние факторов, ведущих к повреждению различных механизмов транспорта кислорода и субстратов метаболизма, а также процессов биологического окисления. Такая картина наблюдается при развитии тяжёлой гипоксии любого происхождения.

Например, острая массивная потеря крови приводит к гемической гипоксии. Снижение притока крови к сердцу ведёт к уменьшению выброса крови, расстройствам гемодинамики, в том числе коронарного и мозгового кровотока. Ишемия ткани мозга может обусловить расстройство функции дыхательного центра и вызвать респираторный тип гипоксии. Взаимное потенцирование нарушений гемодинамики и внешнего дыхания приводит к значительному дефициту в тканях кислорода и субстратов метаболизма, к грубым повреждениям мембран клеток, а также ферментов биологического окисления и как следствие — к гипоксии тканевого типа.

Патогенез гипоксии смешанного типа включает звенья механизмов развития разных типов гипоксии. Смешанная гипоксия часто характеризуется взаимопотенцированием отдельных её типов с развитием тяжёлых, экстремальных и даже терминальных состояний.

Изменения газового состава и pH крови при смешанной гипоксии определяются доминирующими расстройствами механизмов транспорта и утилизации кислорода, субстратов обмена веществ, а также процессов биологического окисления в разных тканях. Характер изменений при этом может быть разным и весьма динамичным.

Адаптивные реакции организма при гипоксии

Действие на организм фактора, вызывающего гипоксию любого типа, сопровождается включением взаимосвязанных процессов двух категорий:

- обусловливающих развитие гипоксии и
- обеспечивающих адаптацию организма к гипоксии и направленных на поддержание гомеостаза в данных условиях.

Процессы первой категории описаны выше. Ниже характеризуются общие механизмы адаптации организма к гипоксии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

- При действии даже умеренной гипоксии сразу формируется поведенческая реакция, направленная на поиск среды существования, оптимально обеспечивающей уровень биологического окисления. Человек может направленно менять условия жизнедеятельности с целью устранения состояния гипоксии.
- Возникшая гипоксия служит системообразующим фактором: в организме формируется динамичная функциональная система по достижению и поддержанию оптимального уровня биологического окисления в клетках.
  - † Система реализует свои эффекты за счёт активации доставки кислорода и субстратов метаболизма к тканям и включения их в реакции биологического окисления.

† В структуру системы входят лёгкие, сердце, сосудистая система, кровь, системы биологического окисления и регуляторные системы.

Условно адаптивные реакции подразделены на две группы: экстренной адаптации и долговременной адаптации.

ЭКСТРЕННАЯ АДАПТАЦИЯ

Механизмы экстренной адаптации к гипоксии рассмотрены на рис. 15-8.

- Причина активации механизмов срочной адаптации организма к гипоксии: недостаточность биологического окисления. Как следствие в тканях снижается содержание АТФ, необходимой для обеспечения оптимальной жизнедеятельности.
- Ключевой фактор процесса экстренной адаптации организма к гипоксии — активация механизмов транспорта O_2 и субстратов обмена веществ к тканям и органам. Эти механизмы предсуществуют в каждом организме. В связи с этим они активируются сразу (экстренно, срочно) при возникновении гипоксии и снижении эффективности биологического окисления.

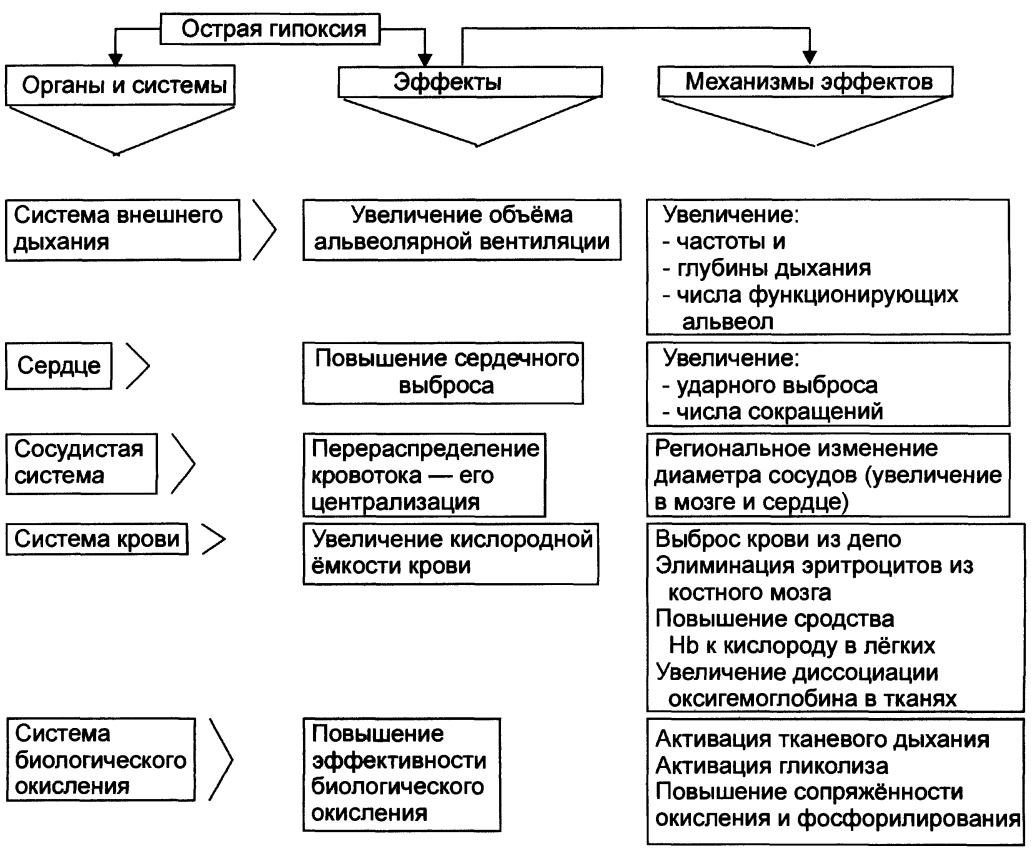


Рис. 15-8. Механизмы экстренной адаптации организма к гипоксии.

- Повышенное функционирование систем транспорта кислорода и субстратов метаболизма к клеткам сопровождается интенсивным расходом энергии и субстратов обмена веществ. Таким образом, эти механизмы имеют высокую «энергетическую и субстратную цену». Именно это является (или может стать) лимитирующим фактором уровня и длительности гиперфункционирования.

Система внешнего дыхания

Недостаточность биологического окисления при гипоксии ведёт к гипервентиляции — возрастанию объёма альвеолярной вентиляции.

Причина: активация афферентной импульсации от хеморецепторов (аорты, каротидной зоны сонных артерий, ствола мозга и других регионов организма) в ответ на изменение показателей газового состава крови (снижение p_aO_2, увеличение p_aCO_2 и др.).

Механизм: увеличение частоты и глубины дыхательных движений и числа раскрывшихся резервных альвеол. В результате минутный объём дыхания (МОД) может возрасти более чем на порядок: с 5–6 л в покое до 90–110 л в условиях гипоксии.

Сердце

При острой гипоксии функция сердца значительно интенсифицируется.

Причина: активация симпатико-адреналовой системы.

Механизмы

- Тахикардия.
- Увеличение ударного выброса крови из сердца.
- Возрастание интегративного показателя функции сердца — минутного объёма кровообращения (сердечного выброса крови). Если в покое он равен 4–5 л, то при гипоксии может достигать 30–40 л.
- Повышение линейной и объёмной скорости кровотока в сосудах.

Сосудистая система

В условиях гипоксии развивается феномен перераспределения, или централизации, кровотока.

Причины и механизмы феномена централизации кровотока

- Активация в условиях гипоксии симпатико-адреналовой системы и высвобождение катехоламинов. Последние вызывают сужение артериол и снижение притока крови по ним к большинству тканей и орга-

нов (мышцам, органам брюшной полости, почкам, подкожной клетчатке и др.).

- Быстрое и значительное накопление в миокарде и ткани мозга метаболитов с сосудорасширяющим эффектом: аденозина, простациклина, ПгЕ, кининов и др. Эти вещества не только препятствуют реализации вазоконстрикторного действия катехоламинов, но и обеспечивают расширение артериол и увеличение кровоснабжения сердца и мозга в условиях гипоксии.

Последствия

- Расширение артериол и увеличение кровоснабжения мозга и сердца.
- Одновременное сужение просвета артериол и уменьшение объёма кровоснабжения в других органах и тканях: мышцах, подкожной клетчатке, сосудах брюшной полости, почках.

Система крови

Острая гипоксия любого генеза сопровождается адаптивными изменениями в системе крови:

- Активацией выброса эритроцитов из костного мозга и депо крови (в последнем случае — одновременно с другими форменными элементами крови).

  Причина: высокая концентрация в крови катехоламинов, тиреоидных и кортикостероидных гормонов. В результате при острой гипоксии развивается полицитемия.

  Следствие: повышение кислородной ёмкости крови.

- Повышением степени диссоциации HbO_2 в тканях.

  Причины

  † Гипоксемия, особенно в капиллярной и венозной крови. В связи с этим именно в капиллярах и посткапиллярных венулах происходит возрастание степени отдачи кислорода HbO_2.

  † Ацидоз, закономерно развивающийся при любом типе гипоксии.

  † Повышенная в условиях гипоксии концентрация в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, а также других органических фосфатов: АДФ, пиридоксальфосфата. Эти вещества стимулируют отщепление кислорода от HbO_2.

- Увеличением сродства Hb к кислороду в капиллярах лёгких. Этот эффект реализуется при участии органических фосфатов, в основном 2,3-дифосфоглицерата. При этом важное значение имеет свойство Hb связывать значительное количество кислорода даже в условиях существенно сниженного pO_2 в капиллярах лёгких. При pO_2, равном 100 мм рт.ст., образуется 96% HbO_2, при pO_2 80 и 50 мм рт.ст. — 90 и 81% соответственно.

Системы биологического окисления

Активация метаболизма — важное звено экстренной адаптации организма к острой гипоксии. Это обеспечивает:

- Повышение эффективности процессов усвоения кислорода и субстратов окисления тканями организма и доставки их к митохондриям.
- Активацию ферментов окисления и фосфорилирования, что наблюдается при умеренном повреждении клеток и их митохондрий.
- Увеличение степени сопряжения процессов окисления и фосфорилирования адениннуклеотидов: АДФ, АМФ, а также креатина.
- Активацию гликолитического пути окисления. Этот феномен регистрируется при всех типах гипоксии, особенно на ранних её этапах.

  Причины активации гликолиза:

  † Снижение внутриклеточного уровня АТФ и ослабление его ингибирующего влияния на ферменты гликолиза.

  † Увеличение содержания в клетках продуктов гидролиза АТФ (АДФ, АМФ, неорганического фосфата), активирующих ключевые гликолитические ферменты.

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ АДАПТАЦИЯ

Причина включения механизмов долговременной адаптации к гипоксии: повторная или продолжающаяся недостаточность биологического окисления умеренной выраженности.

Условия включения механизмов долговременной адаптации к гипоксии

- Повторное или длительно продолжающееся воздействие умеренной гипоксии, вызывающее многократную активацию срочных механизмов адаптации. Это обеспечивает формирование структурно-функциональной основы для процессов долговременной адаптации к гипоксии. При этом существенно, чтобы интервал между эпизодами умеренной гипоксии не был слишком велик или мал.

  † Большой интервал приведёт к ликвидации структурных (субклеточных, клеточных, органно-тканевых) адаптивных изменений.

  † Малый интервал будет недостаточен для их развития и закрепления.

- Выраженность умеренной гипоксии.

  † Гипоксия слишком малой выраженности не активирует механизмов срочной и долговременной адаптации. Регистрируются лишь преходящие реакции в диапазоне физиологического ответа на снижение биологического окисления.

  † Гипоксия чрезмерной выраженности вызывает срыв процесса адаптации, расстройства функций, обмена веществ и повреждение структур организма.

• Оптимальное состояние жизнедеятельности организма. Это позволяет развить механизмы срочной адаптации и закрепить структурно-функциональные изменения, лежащие в основе долговременной адаптации к гипоксии. Недостаточность каких-либо систем организма (дыхательной, ССС, крови, тканевого метаболизма) и/или пластических процессов делает невозможным осуществление адаптивных процессов к гипоксии (как и к другим экстремальным факторам).

Механизмы долговременной адаптации

Долговременная адаптация к гипоксии реализуется на всех уровнях жизнедеятельности: от организма в целом до клеточного метаболизма.

• Особенности механизмов долговременной адаптации к гипоксии.

† Процессы приспособления к повторной и/или длительной гипоксии формируются постепенно в результате многократной и/или продолжительной активации срочной адаптации к гипоксии.

† Переход от несовершенной и неустойчивой экстренной адаптации к гипоксии к устойчивой и долговременной адаптации имеет существенное биологическое (жизненно важное) значение: это создаёт условия для оптимальной жизнедеятельности организма в новых, часто экстремальных условиях существования.

† Основой перехода организма к состоянию долговременной адаптированности к гипоксии является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков.

† Синтетические процессы доминируют в органах, обеспечивающих транспорт кислорода и субстратов обмена веществ, а также в тканях, интенсивно функционирующих в условиях гипоксии.

† В отличие от экстренной адаптации к гипоксии, при которой ведущее значение имеет активация механизмов транспорта O_2 и субстратов обмена веществ к тканям, основным звеном долговременного приспособления к гипоксии является существенное повышение эффективности процессов биологического окисления в клетках.

† Системы, обеспечивающие доставку кислорода и продуктов обмена веществ к тканям (внешнего дыхания и кровообращения), при устойчивой адаптации к гипоксии также приобретают новые качества: повышенные мощность, экономичность и надёжность функционирования.

• Системы и главные процессы реализации механизма долговременной адаптации к гипоксии представлены на рис. 15-9.

Системы биологического окисления

Системы биологического окисления в тканях обеспечивают оптимальное энергетическое обеспечение функционирующих структур и уровень пластических процессов в них в условиях гипоксии. Это достигается благодаря:

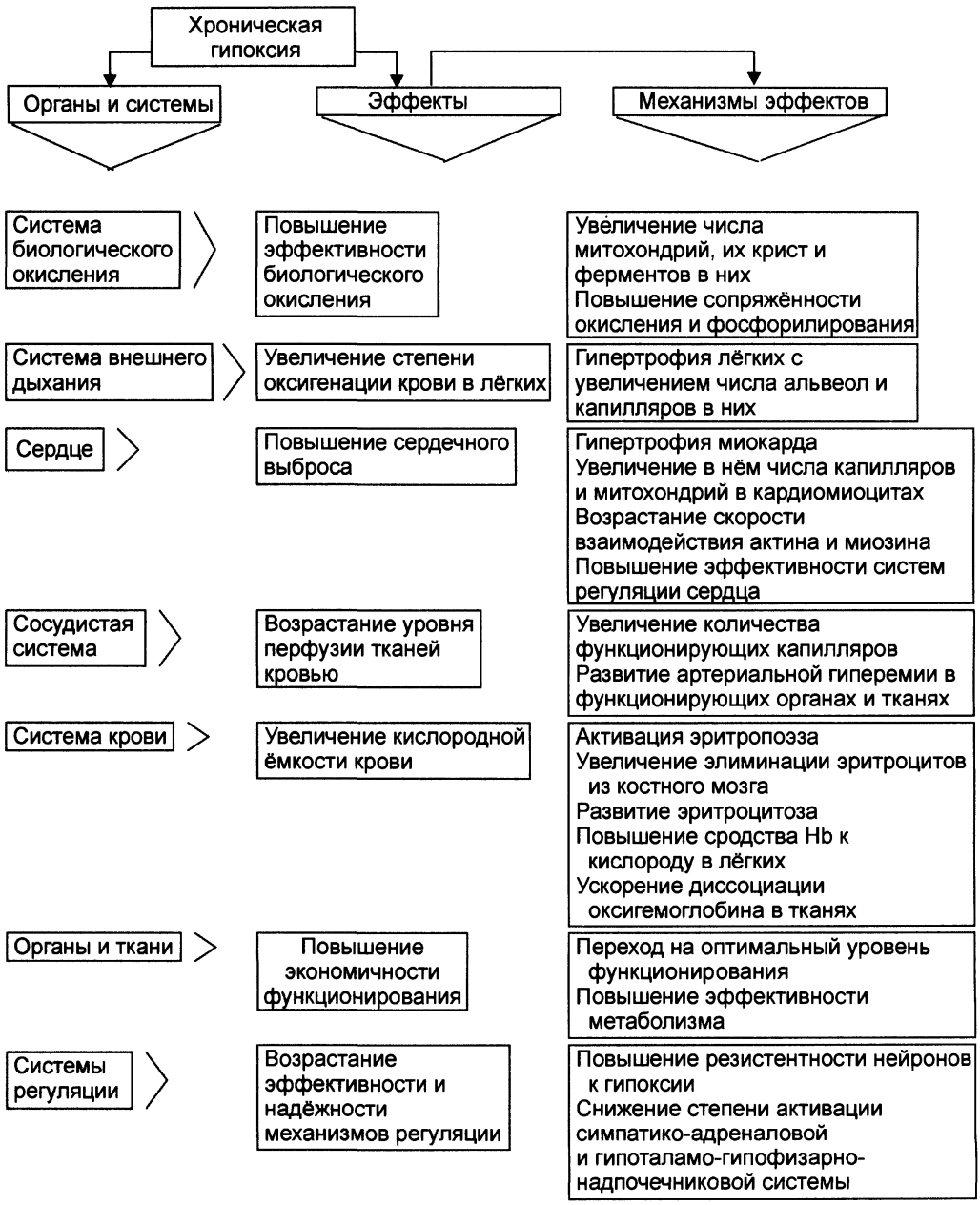


Рис. 15-9. Механизмы долговременной адаптации организма к гипоксии.

† Увеличению числа митохондрий и количества крист митохондрий.

† Увеличению числа молекул ферментов тканевого дыхания в каждой митохондрии, а также активности ферментов, особенно цитохромоксидазы.

† Повышению эффективности процессов биологического окисления и сопряжения его с фосфорилированием.

† Повышению эффективности механизмов анаэробного ресинтеза АТФ в клетках.

Система внешнего дыхания

Система внешнего дыхания обеспечивает уровень газообмена, достаточный для оптимального течения обмена веществ и пластических процессов в тканях. Это достигается благодаря:

† Гипертрофии лёгких и увеличению в связи с этим:

§ площади альвеол,

§ капилляров в межальвеолярных перегородках,

§ уровня кровотока в этих капиллярах.

† Увеличению диффузионной способности аэрогематического барьера лёгких.

† Повышению эффективности соотношения вентиляции альвеол и перфузии их кровью (вентиляционно-перфузионного соотношения).

† Гипертрофии и возрастанию мощности дыхательной мускулатуры.

† Возрастанию жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ).

Сердце

При долговременной адаптации к гипоксии увеличивается сила, а также скорость процессов сокращения и расслабления миокарда. В результате происходит возрастание объёма и скорости выбрасываемой в сосудистое русло крови — ударного и сердечного (минутного) выбросов. Эти эффекты становятся возможными благодаря:

† Умеренной сбалансированной гипертрофии всех структурных элементов сердца: миокарда, сосудистого русла, нервных волокон.

† Увеличению числа функционирующих капилляров в сердце.

† Уменьшению расстояния между стенкой капилляра и сарколеммой кардиомиоцита.

† Увеличению числа митохондрий в кардиомиоцитах и эффективности реакций биологического окисления. В связи с этим сердце расходует на 30–35% меньше кислорода и субстратов обмена веществ, чем в неадаптированном к гипоксии состоянии.

† Повышению эффективности трансмембранных процессов (транспорта ионов, субстратов и продуктов метаболизма, кислорода и др.).

† Возрастанию мощности и скорости взаимодействия актина и миозина в миофибриллах кардиомиоцитов.

† Повышению эффективности адрен- и холинергических систем регуляции сердца.

Сосудистая система

В адаптированном организме сосудистая система способна обеспечивать такой уровень перфузии тканей кровью, который необходим для осуще-

ствления их функции даже в условиях гипоксии. В основе этого лежат следующие механизмы:

† Увеличение количества функционирующих капилляров в тканях и органах.

† Снижение миогенного тонуса артериол и уменьшение реактивных свойств стенок резистивных сосудов к вазоконстрикторам: катехоламинам, АДГ, лейкотриенам, отдельным Пг и др. Это создаёт условия для развития устойчивой артериальной гиперемии в функционирующих органах и тканях.

Система крови

При устойчивой адаптации организма к гипоксии существенно возрастают кислородная ёмкость крови, скорость диссоциации HbO_2, сродство дезоксигемоглобина к кислороду в капиллярах лёгких.

Увеличение кислородной ёмкости крови является результатом стимуляции эритропоэза и развития эритроцитоза. Механизм эритроцитоза: активация под влиянием ишемии и гипоксии образования в почках эритропоэтина, стимулирующего эритропоэз.

Метаболизм

Метаболические процессы в тканях при достижении состояния устойчивой адаптированности к гипоксии характеризуются:

† Снижением их интенсивности.

† Экономным использованием кислорода и субстратов обмена веществ в реакциях биологического окисления и пластических процессах.

† Высокой эффективностью и лабильностью реакций анаэробного ресинтеза АТФ.

† Доминированием анаболических процессов в тканях по сравнению с катаболическими.

† Высокой мощностью и мобильностью механизмов трансмембранного переноса ионов. В значительной мере это является следствием повышения эффективности работы мембранных АТФаз, что обеспечивает регуляцию трансмембранного распределения ионов, миогенного тонуса артериол, водно-солевого обмена и других важных процессов.

Системы регуляции

Системы регуляции адаптированного к гипоксии организма обеспечивают достаточную эффективность, экономичность и надёжность управления его жизнедеятельностью. Это достигается благодаря включению механизмов нервной и гуморальной регуляции функций.

Нервная регуляция

Значительные изменения как в высших отделах мозга, так и в вегетативной нервной системе адаптированного к гипоксии организма характеризуются:

† Повышенной резистентностью нейронов к гипоксии и дефициту АТФ, а также к некоторым другим факторам (например, токсинам, недостатку субстратов метаболизма).

† Гипертрофией нейронов и увеличением числа нервных окончаний в тканях и органах.

† Увеличенной чувствительностью рецепторных структур к нейромедиаторам. Последнее, как правило, сочетается с уменьшением синтеза и высвобождения нейромедиаторов.

Указанные, а также, по-видимому, и другие изменения в нервной системе способствуют:

† Развитию мобильных и эффективно регулирующих функции органов влияний на них.

† Быстрой выработке и сохранению новых условных рефлексов.

† Переходу приобретённых навыков из кратковременных в долговременные.

† Устойчивости нервной системы к патогенным воздействиям.

Гуморальная регуляция

Перестройка функционирования эндокринной системы при гипоксии обусловливает:

† Меньшую степень стимуляции мозгового вещества надпочечников, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и других систем. Это ограничивает активацию механизмов стресс-реакции и её возможные патогенные эффекты.

† Повышение чувствительности рецепторов клеток к гормонам, что способствует уменьшению объёма их синтеза в железах внутренней секреции.

В целом изменения в системах регуляции потенцируют как системные, так и органные приспособительные реакции организма, жизнедеятельность которого осуществляется в условиях гипоксии.

Расстройства при гипоксии

Характер, динамика и степень изменений жизнедеятельности организма зависят от ряда факторов: типа гипоксии, её степени, скорости развития, а также от состояния реактивности организма.

- Острейшая (молниеносная) тяжёлая гипоксия приводит к быстрой потере сознания, подавлению функций организма и его гибели. Такая картина наблюдается, например, при вдыхании газовых смесей, не содержащих кислорода или содержащих его в малых количествах. Это может быть при авариях в производственных условиях (например, в шахтах), в летательных аппаратах, в подводных лодках, при поломке скафандров. Молниеносная гипоксия развивается также при фибрилляции желудочков сердца, при острой массивной (артериальной) кровопотере, отравлении цианидами и других подобных ситуациях.
- Хроническая (постоянная или прерывистая) умеренная гипоксия сопровождается, как правило, адаптацией организма к гипоксии.

Ниже приводится характеристика расстройств в организме при острой и подострой формах гипоксии.

РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Расстройства обмена веществ (рис. 15-10) являются одним из ранних проявлений гипоксии.

- Содержание АТФ и креатинфосфата при гипоксии любого типа прогрессирующе снижается вследствие подавления процессов биологического окисления (особенно — аэробных) и сопряжения их с фосфорилированием.
- Содержание АДФ, АМФ и креатина нарастает вследствие нарушения их фосфорилирования.
- Концентрация неорганического фосфата в тканях увеличивается. Причины:
  - † Повышенный гидролиз АТФ, АДФ, АМФ и креатинфосфата.
  - † Подавление реакций окислительного фосфорилирования.
- Процессы тканевого дыхания в клетках подавлены вследствие дефицита кислорода, недостатка субстратов обмена веществ, подавление активности ферментов тканевого дыхания.
- Гликолиз на начальном этапе гипоксии активируется.

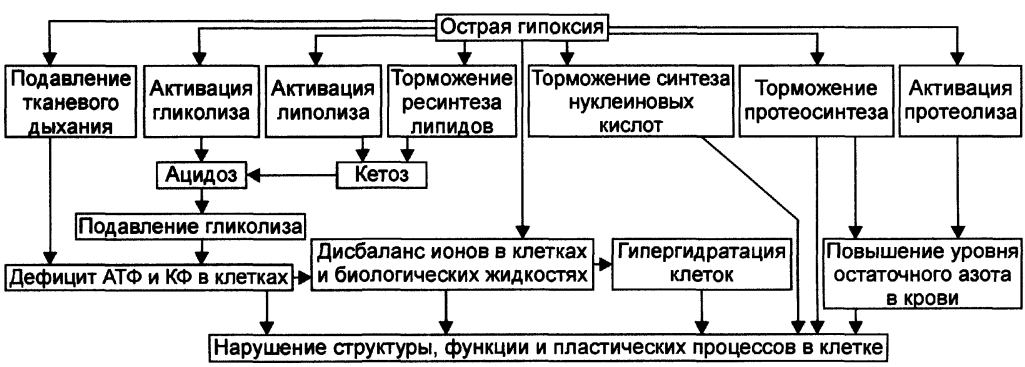


Рис. 15-10. Расстройства обмена веществ при острой гипоксии.

Причины:

- † Дефицит АТФ и снижение его ингибирующего влияния на ключевые ферменты гликолиза.
- † Активация гликолитических ферментов продуктами гидролиза АТФ: АДФ и АМФ.

Проявления:

- † Снижение содержания гликогена и глюкозы в клетках.

† Увеличение внутриклеточного содержания молочной и пировиноградной кислот.

Последнее является также результатом торможения их окисления в дыхательной цепи и ресинтеза из них гликогена, требующего энергии АТФ.

- Содержание H^+ в клетках и биологических жидкостях прогрессирующе нарастает и развивается ацидоз вследствие торможения окисления субстратов, особенно — лактата и пирувата, КТ и в меньшей мере — жирных кислот и аминокислот.
- Биосинтез нуклеиновых кислот и белков подавлен вследствие дефицита энергии, необходимой для этих процессов.

Параллельно активируется протеолиз, обусловленный активацией в условиях ацидоза протеаз, а также неферментного гидролиза белков.

- Азотистый баланс становится отрицательным. Это сочетается с повышением уровня остаточного азота в плазме крови и аммиака в тканях. Причины: активация реакций протеолиза и торможение процессов протеосинтеза.
- Жировой обмен характеризуется:

† Активацией липолиза вследствие повышения активности липаз и ацидоза.

† Торможением ресинтеза липидов. Причина: дефицит макроэргических соединений.

† Накоплением в результате вышеуказанных процессов избытка КТ (ацетоуксусной, β-оксимасляной кислот, ацетона) и жирных кислот в плазме крови, межклеточной жидкости, клетках. При этом ВЖК оказывают разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, что усугубляет дефицит АТФ.

- Обмен электролитов и жидкости в тканях существенно нарушен.

Причины:

† Дефицит АТФ, энергия которой необходима для АТФаз: Na^+,K^+-АТФазы, Ca^{2+}-зависимой АТФазы и др.

† Повреждение мембран и их ионных каналов, обеспечивающих энерго- и электрозависимый перенос, а также пассивный транспорт ионов.

† Изменение содержания в организме гормонов, регулирующих обмен ионов: минералокортикоидов, кальцитонина и др.

Проявления:

† Нарушение соотношения ионов в клетках:

‡ Трансмембранного (обычно в условиях гипоксии клетки теряют K^+, в цитозоле накапливаются Na^+ и Ca^{2+}, в митохондриях — Ca^{2+}).

‡ Между отдельными ионами (например, в цитозоле уменьшается соотношение K^+/Na^+, K^+/Ca^{2+}).

† Увеличение в крови содержания Na^+, Cl^-, отдельных микроэлементов. Изменения содержания разных ионов различно. Оно зависит от степени гипоксии, преимущественного повреждения того или иного органа, изменений гормонального статуса и других факторов.

† Накопление избытка жидкости в клетках (набухание клеток). Причины:

‡ Увеличение осмотического давления в цитоплазме клеток в связи с накоплением в них Na^+, Ca^{2+} и некоторых других ионов, а также в результате гидролиза крупных молекул органических веществ (например, гликогена, белка).

‡ Повышение онкотического давления в клетках в результате распада полипептидов, ЛП и других белоксодержащих молекул, обладающих гидрофильными свойствами.

• В тканях и органах могут развиваться и другие нарушения метаболизма. Во многом они зависят от причины, типа, степени и длительности гипоксии, преимущественно поражённых при гипоксии органов и тканей и ряда других факторов.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

При гипоксии нарушения функций органов и тканей выражены в разной мере. Это определяется различной резистентностью органов к гипоксии, а также скоростью её развития, степенью и длительностью её воздействия на организм.

Резистентность органов к гипоксии

• Наибольшая устойчивость к гипоксии у костей, хрящей, сухожилий, связок. Даже в условиях тяжёлой гипоксии в них не обнаруживается значительных морфологических отклонений.

• В скелетной мускулатуре изменения структуры миофибрилл, а также их сократимости выявляются через 100–120 мин, а в миокарде — уже через 15–20 мин.

• В почках и печени морфологические отклонения и расстройства функций обнаруживаются обычно через 20–30 мин после начала гипоксии.

• Наименьшей резистентностью к гипоксии обладает ткань нервной системы. При этом различные её структуры по-разному устойчивы к гипоксии одинаковой степени и длительности.

Резистентность нервных клеток уменьшается в следующем порядке: периферические нервные узлы → спинной мозг → продолговатый мозг → гиппокамп → мозжечок → кора больших полушарий. Прекращение оксигенации коры мозга вызывает значительные структурные и функциональные изменения в ней уже через 2–3 мин, в продолговатом мозге через 8–12 мин, а в ганглиях вегетативной нервной системы через 50–60 мин.

Отсюда следует, что последствия гипоксии для организма в целом определяются степенью повреждения нейронов коры больших полушарий и временем их развития.

Проявления

Проявления расстройств функций органов и тканей при гипоксии рассмотрены на рис. 15-11.

Нарушения ВНД

Нарушения ВНД в условиях гипоксии выявляются наиболее рано — уже через несколько секунд. Это проявляется:

- Снижением способности адекватно оценивать происходящие события и окружающую обстановку.
- Ощущениями дискомфорта, тяжести в голове, головной болью.
- Дискоординацией движений.

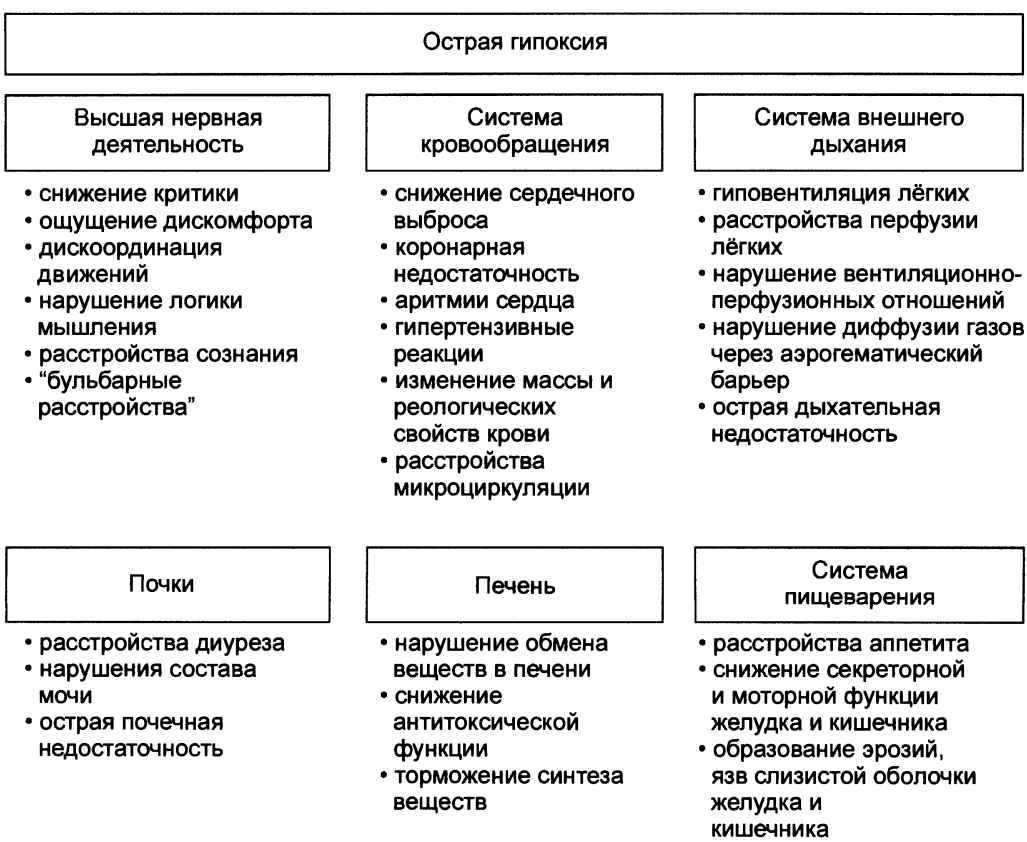


Рис. 15-11. Проявления расстройств функций организма при острой гипоксии.

- Замедлением логического мышления и принятия решений (в том числе простых).
- Расстройством сознания и его потерей в тяжёлых случаях.
- Нарушением бульбарных функций, что приводит к расстройствам функций сердца и дыхания, вплоть до их прекращения.

Расстройства кровообращения

Расстройства кровообращения выражаются:

- Снижением сократительной функции миокарда, уменьшением ударного и сердечного выбросов.
- Расстройством кровотока в сосудах сердца и развитием коронарной недостаточности, обусловливающей эпизоды стенокардии и даже инфаркт миокарда.
- Развитием аритмий сердца, включая мерцание и фибрилляцию предсердий и желудочков.
- Гипертензивными реакциями (за исключением отдельных разновидностей гипоксии циркуляторного типа), сменяющимися артериальной гипотензией, в том числе острой (коллапсом).
- Изменением объёма и реологических свойств крови. Так, при гипоксии гемического типа, вызванной острой кровопотерей, развиваются характерные стадийные их изменения.

† При других типах гипоксии вязкость и ОЦК могут повышаться в связи с выбросом эритроцитов из костного мозга и мобилизацией депонированной фракции крови.

† Возможны расстройства микроциркуляции, проявляющиеся чрезмерным замедлением тока крови в капиллярах, турбулентным его характером, артериолярно-венулярным шунтированием, трансмуральными и экстраваскулярными нарушениями микроциркуляции. В тяжёлых случаях эти расстройства завершаются сладжем и капилляротрофической недостаточностью.

Система внешнего дыхания

Отклонения функции системы внешнего дыхания проявляются:

- Вначале увеличением объёма альвеолярной вентиляции, а затем (при нарастании степени гипоксии и повреждения нервной системы) прогрессирующим её снижением.
- Уменьшением общей и регионарной перфузии ткани лёгких. Это обусловлено падением сердечного выброса, а также регионарной вазоконстрикцией в условиях гипоксии.
- Нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения (вследствие местных расстройств перфузии и вентиляции в различных участках лёгких).
- Снижением диффузии газов через аэрогематический барьер (в связи с развитием отёка и набуханием клеток межальвеолярной перегородки).

В итоге развивается дыхательная недостаточность, усугубляющая степень гипоксии.

Нарушения функций почек

Нарушения функций почек разнообразны. Они зависят от степени, длительности и типа гипоксии. Как правило, при гипоксии развиваются:

- Расстройства диуреза (от полиурии до олиго- и анурии).

  † Олигурия развивается, как правило, при гипоксии, вызванной острой кровопотерей. В данном случае олигурия является адаптивной реакцией, препятствующей уменьшению ОЦК. Олигурия наблюдается и при гемической гипоксии, вызванной гемолизом эритроцитов. В этих условиях снижение диуреза обусловлено нарушением фильтрации в клубочках почек в связи с накоплением в их капиллярах детрита из разрушенных эритроцитов.

  † Полиурия наблюдается при выраженной гипоксической альтерации почек (например, у пациентов с хронической циркуляторной, дыхательной или гемической — постгеморрагической гипоксией). При этом развиваются почечная недостаточность и полиурия.

- Нарушения состава мочи.

  † Относительная плотность меняется разнонаправленно. На различных этапах гипоксии наблюдается:

    ‡ Повышение плотности мочи (гиперстенурия).

    ‡ Понижение её (гипостенурия).

    ‡ Мало изменяющаяся в течение суток плотность (изостенурия).

  - Компоненты мочи.

    ‡ Отклонение за пределы нормального диапазона содержания глюкозы, ионов, азотистых соединений и других веществ, имеющихся и в норме.

    ‡ Появление в моче отсутствующих в норме компонентов: эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, белка.

Выраженные повреждения почек при тяжёлых формах гипоксии могут привести к развитию почечной недостаточности, уремии и комы.

Расстройства функций печени

В условиях гипоксии расстройства функций печени развиваются, как правило, при хронически протекающей гипоксии. Их проявления зависят от особенностей патогенеза основной формы патологии (например, сердечной или дыхательной недостаточности, анемического состояния, расстройств обмена веществ, биологического окисления и др.). В любом случае при гипоксии выявляются признаки парциального или тотального нарушения функций печени:

- Расстройства обмена веществ (углеводного, липидного, белкового, витаминов).

- Нарушения антитоксической функции.

- Угнетение образования различных веществ (например, факторов системы гемостаза, коферментов, мочевины, жёлчных пигментов и др.).

Система пищеварения

Нарушения системы пищеварения проявляются:

- Расстройствами аппетита (как правило, его снижением).
- Нарушением моторики желудка и кишечника (обычно снижением перистальтики, тонуса и замедлением эвакуации желудочного и/или кишечного содержимого).
- Развитием эрозий и язв (особенно при длительной тяжёлой гипоксии).

Иммунная система

При хронических и выраженных гипоксических состояниях происходит снижение эффективности системы ИБН, что проявляется:

- Низкой активностью иммунокомпетентных клеток.
- Недостаточной эффективностью факторов неспецифической защиты организма: комплемента, ИФН, мураминидазы, белков острой фазы, естественных киллеров и др.

Указанные и некоторые другие изменения в системе ИБН при выраженной длительной гипоксии могут привести к развитию различных иммунопатологических состояний: иммунодефицитов, патологической иммунной толерантности, аллергических реакций, состояний иммунной аутоагрессии.

Принципы устранения и профилактики гипоксии

Устранение или снижение выраженности гипоксических состояний базируется на нескольких принципах (рис. 15-12):

Этиотропный	Патогенетический	Симптоматический
Экзогенный тип гипоксии: - нормализация pO_2 во вдыхаемом воздухе - добавление во вдыхаемый воздух углекислого газа Эндогенные типы гипоксии: устранение болезни или патологического процесса, причины гипоксии	Ликвидация или снижение степени ацидоза Уменьшение дисбаланса ионов в клетках и биологических жидкостях Предотвращение или снижение степени повреждения мембран и ферментов клетки Оптимизация (снижение) уровня функции органов и их систем Повышение эффективности биологического окисления	Устранение неприятных, тягостных ощущений, усугубляющих состояние пациента

Рис. 15-12. Принципы и методы устранения/снижения тяжести гипоксии.

ЭТИОТРОПНЫЙ ПРИНЦИП

Этиотропное лечение включает мероприятия, направленные на ликвидацию либо снижение степени или длительности воздействия на организм причины гипоксии. Терапия осуществляется при непременном учёте типа гипоксии.

Гипоксия экзогенного типа

При гипоксии экзогенного типа необходимо нормализовать содержание кислорода во вдыхаемом воздухе.

- Гипобарическая гипоксия.
  - † Восстанавливают оптимальное парциальное давление кислорода во вдыхаемой газовой смеси (например, при разгерметизации летательных аппаратов, индивидуальных скафандров, дыхательных приборов и т.п.).
  - † Обеспечивают восстановление нормального барометрического давления и как следствие — парциального давления кислорода в воздухе. Это достигается путём снижения высоты полёта, восстановления герметичности летательных аппаратов и необходимых условий подачи воздуха для дыхания в скафандре, индивидуальном дыхательном приборе или кабине аппарата.
- Нормобарическая гипоксия.
  - † Обеспечивают нормализацию содержания кислорода во вдыхаемом воздухе путём интенсивного проветривания помещения или подачи в него воздуха с нормальным содержанием кислорода.
  - † Добавляют во вдыхаемый воздух с нормальным содержанием кислорода малые количества углекислого газа. Оптимальным считается повышение парциального содержания CO_2 до 3–7%. Это обеспечивает:
    - ‡ Стимуляцию инспираторных нейронов дыхательного центра и активацию дыхания.
    - ‡ Расширение артериол мозга и сердца, что способствует нормализации газообмена в них, доставки субстратов, оттоку CO_2 и продуктов метаболизма.
    - ‡ Уменьшению степени гиперкапнии и её патогенных последствий: нарушений кровоснабжения мозга, миокарда и некоторых других органов, расстройств ВНД, дыхательного ацидоза и др.

Эндогенные типы гипоксии

При эндогенных типах гипоксии необходимо:

- Лечение заболевания или патологического процесса, приведшего к гипоксии.
- Обеспечение организма оптимальным содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе.

Это достигается путём дыхания газовыми смесями, обогащёнными кислородом, при нормальном или повышенном давлении (нормобарическая и гипербарическая оксигенотерапия соответственно). Указанные мероприятия обеспечивают увеличение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, альвеолах и соответственно — его напряжения в крови.

Гипероксигенация

При нормобарической оксигенации pO_2 может достигать 760 мм рт.ст. (при дыхании 100% кислородом), в условиях гипербарической оксигенации — любой необходимой величины. При этом важно знать возможные реакции и последствия, развивающиеся в условиях гипероксигенации.

- Реакции организма на гипероксигенацию.
  - † Нормализация (или тенденция к ней) объёма альвеолярной вентиляции, в основном за счёт снижения частоты дыханий.
  - † Оптимизация сердечного выброса в связи с урежением сокращений сердца.
  - † Уменьшение ОЦК в результате редепонирования крови.
- Последствия реакций организма на гипероксигенацию.
  - † Устранение гипоксии и её патогенных эффектов. Это достигается при своевременном и адекватном проведении оксигенотерапии, а также других лечебных мероприятий.
  - † Развитие патогенных реакций, усугубление гипоксического состояния и расстройств жизнедеятельности организма.

Причина: токсическое действие избытка кислорода. К этому приводит необоснованное или неправильное проведение гипероксигенотерапии.

Патогенез

‡ Образование избытка активных форм кислорода и их прямое повреждающее действие на мембраны клеток, ферменты, нуклеиновые кислоты, белки и их соединения с другими веществами.

‡ Чрезмерная, неконтролируемая интенсификация СПОЛ и других органических соединений.

‡ Прямое и опосредованное подавление тканевого дыхания, усугубляющее нарушения энергообеспечения клеток.

Проявления. Токсическое действие избытка кислорода манифестируется тремя вариантами патологических состояний:

‡ Судорожным. Причиной является преимущественное повреждение головного и спинного мозга, обусловливающее избыточное возбуждение нейронов ряда нервных центров, а также мотонейронов.

‡ Гиповентиляционным (характеризуется дыхательной недостаточностью). Причины: ателектазы в лёгких, снижение проницаемости аэрогематического барьера, отёк лёгкого.

‡ Общетоксическим. Заключается в развитии полиорганной недостаточности. Последняя нередко наблюдается при отсутствии на раннем этапе судорог и выраженной дыхательной недостаточности. Если гипоксия продолжается, то у пациента появляются судороги и признаки асфиксии.

Устранение кислородного отравления достигается путём перехода на дыхание воздухом с нормальным содержанием кислорода.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП

Патогенетическая терапия направлена на разрыв цепи патогенеза гипоксического состояния и/или устранение его ключевых звеньев. Патогенетическое лечение включает следующие мероприятия:

- Ликвидацию или снижение степени ацидоза в организме.
- Уменьшение выраженности дисбаланса ионов в клетках, межклеточной жидкости, крови.
- Предотвращение или снижение степени повреждения клеточных мембран.
- Профилактику или уменьшение выраженности альтерации ферментов в клетках и биологических жидкостях.
- Снижение расхода энергии макроэргических соединений за счёт ограничения интенсивности жизнедеятельности организма.

СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП

Цель: снятие или уменьшение тягостных, усугубляющих состояние пациента ощущений, а также вторичных симптомов, связанных с последствиями эффектов гипоксии на организм. Для устранения указанных и других симптомов применяют анестетики, анальгетики, транквилизаторы, кардио- и вазотропные и другие ЛС.

ГЛАВА 16 ИММУНОПАТОЛОГИЯ

В организме человека постоянно происходят мутации. Их суммарное количество в расчёте на один клеточный цикл составляет примерно $1 \cdot 10^6$. Часть мутаций сопровождается синтезом новых белков. Происходящие в связи с этим структурные и функциональные изменения могут привести к существенным расстройствам жизнедеятельности клеток, тканей, органов и организма в целом. Кроме того, организм постоянно подвергается атаке вирусов, бактерий, риккетсий, грибов, паразитов, способных вызвать различные болезни. В связи с этим в ходе эволюции сформировалась высокоэффективная система клеточных и неклеточных факторов распознавания собственных и чужих структур.

СИСТЕМА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

Биологическое значение системы иммунобиологического надзора ИБН заключается в контроле (надзоре) за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма. Обнаружение носителя чужеродной генетической или антигенной информации (молекулы, вирусы, клетки или их фрагменты) сопровождается его инактивацией, деструкцией и, как правило, элиминацией. При этом клетки иммунной системы способны сохранять «память» о данном агенте. Повторный контакт такого агента с клетками системы ИБН сопровождается развитием эффективного ответа, который формируется при участии как специфических — иммунных механизмов защиты, так и неспецифических факторов резистентности организма (рис. 16-1).

К числу основных в системе представлений о механизмах надзора за индивидуальным и однородным анти-

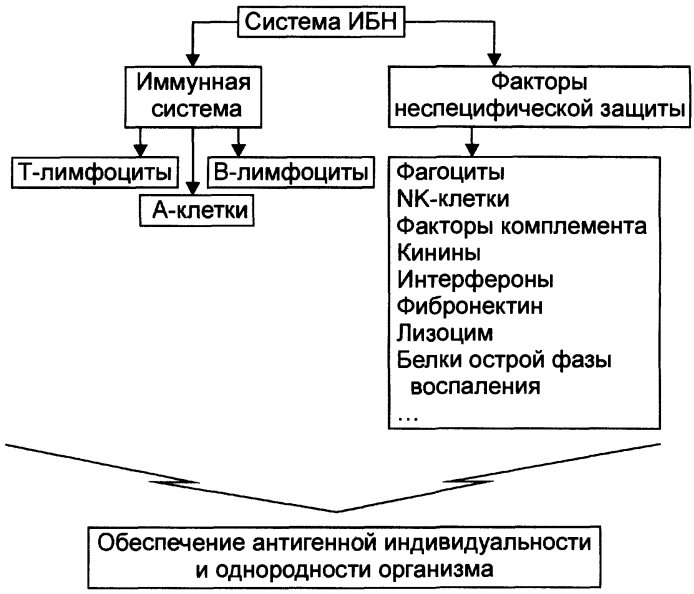


Рис. 16-1. Структура системы иммунобиологического надзора организма. NK — natural killers (естественные киллеры). А-клетки — антигенпредставляющие клетки.

генном составе организма относят понятия об Аг, иммунитете, иммунной системе и системе факторов неспецифической защиты организма.

АНТИГЕНЫ

Инициальным звеном процесса формирования иммунного ответа является распознавание чужеродного агента — антигена (Аг). Происхождение этого термина связано с периодом поиска агентов, веществ или «тел», обезвреживающих факторы, вызывающие болезнь, а конкретно речь шла о токсине дифтерийной палочки. Эти вещества назвали вначале «анти-токсинами», а вскоре был введён более общий термин «анти-тело». Фактор же, приводящий к образованию «анти-тела» обозначили как «анти-ген».

Антиген — вещество экзо- или эндогенного происхождения, вызывающее развитие иммунных реакций.

Учитывая способность Аг вызывать толерантность, иммунный или аллергический ответ их называют ещё толерогенами, иммуногенами или аллергенами соответственно.

В некоторых случаях (при особых условиях) наличие чужеродного для иммунной системы Аг сопровождается незначительной реакцией организма на него или даже отсутствием какого-либо ответа. Такое состояние называют толерантностью, а Аг, вызывающий это состояние — толерогеном.

Различный результат взаимодействия Аг и организма (иммунитет, аллергия, толерантность) зависит от ряда факторов: от свойств самого Аг, условий его взаимодействия с иммунной системой, состояния реактивности организма и других (рис. 16-2).

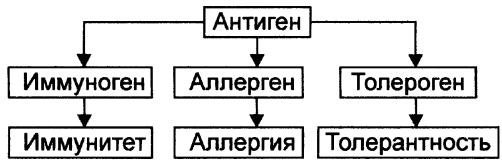


Рис. 16-2. Потенциальные эффекты антигена в организме.

Антигенная детерминанта

Образование АТ и сенсибилизацию лимфоцитов вызывает не вся молекула Аг, а только особая его часть — антигенная детерминанта, или эпитоп. У большинства белковых Аг такую детерминанту образует последовательность из 4–8 аминокислотных остатков, а у полисахаридных Аг — 3–6 гексозных остатков. Число же детерминант у одного Аг может быть различным. Так, у яичного альбумина их не менее 5, у дифтерийного токсина — минимум 80, у тиреоглобулина — более 40.

Виды антигенов

В соответствии со структурой и происхождением Аг подразделяют на несколько видов.

- В зависимости от структуры различают белковые и небелковые Аг.
  - † Белки или сложные вещества (гликопротеины, нуклеопротеины, ЛП), содержащие аминокислотные последовательности. Молекулы этих химических соединений могут нести на своей поверхности несколько различных антигенных детерминант;
  - † Вещества, не содержащие белка, называют гаптенами. К ним относятся многие моно-, олиго- и полисахариды, липиды, гликолипиды, искусственные полимеры, неорганические вещества (соединения йода, брома, висмута), некоторые ЛС. Сами по себе гаптены неиммуногенны. Однако после их присоединения (как правило, ковалентного) к носителю —молекуле белка или белковым лигандам клеточных мембран они приобретают способность вызывать иммунный ответ. Молекула гаптена обычно содержит одну антигенную детерминанту.
- В зависимости от происхождения различают экзогенные и эндогенные Аг.
  - † Экзогенные Аг подразделяют на инфекционные и неинфекционные.
    - ‡ Инфекционные и паразитарные Аг (вирусов, риккетсий, бактерий, грибов, одно- и многоклеточных паразитов).
    - ‡ Неинфекционные (чужеродные белки; белоксодержащие соединения; Аг и гаптены в составе пыли, пищевых продуктов, пыльцы растений, ряда ЛС).
  - † Эндогенные Аг (аутоантигены) появляются при повреждении белков и содержащих белок молекул собственных клеток, неклеточных структур и

жидкостей организма, при конъюгации с ними гаптенов, в результате мутаций, приводящих к синтезу аномальных белков, при сбоях иммунной системы. Другими словами, во всех случаях когда Аг распознаётся как чужеродный.

ИММУНИТЕТ

В иммунологии термин «иммунитет» применяют в трёх значениях.

- Для обозначения состояния невосприимчивости организма к воздействию носителя чужеродной генетической или антигенной информации (бактерии, вирусы, риккетсии, паразиты, грибы, клетки чужеродного трансплантата, опухолей и др.).
- Для обозначения реакций системы ИБН против Аг.
- Для обозначения физиологической формы иммуногенной реактивности организма, наблюдающейся при контакте клеток иммунной системы с генетически или антигенно чужеродной структурой. В результате эта структура подвергается деструкции и, как правило, элиминируется из организма.

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Субстратом развития иммунного ответа являются органы, ткани и клетки, функционально объединённые в иммунную систему. Иммунная система — комплекс органов и тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки и обеспечивающая антигенную индивидуальность и однородность организма путём обнаружения и, как правило, деструкции и элиминации из него чужеродного Аг. Иммунная система состоит из центральных и периферических органов.

- К центральным (первичным) органам относят костный мозг и вилочковую железу. В них происходит антигеннезависимое деление и созревание лимфоцитов, которые впоследствии мигрируют в периферические органы иммунной системы.
- К периферическим (вторичным) органам относят селезёнку, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные элементы ряда слизистых оболочек. В этих органах происходят как антигеннезависимая, так и антигензависимая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов. Как правило, зрелые лимфоциты впервые контактируют с Аг именно в периферических лимфоидных органах.

  † Заселение периферических органов иммунной системы Т- и В-лимфоцитами, поступающими из центральных органов иммунной системы, происходит не хаотически. Каждая популяция лимфоцитов мигрирует из кровеносных сосудов в определённые лимфоидные органы и даже в различные их регионы. Так, В-лимфоциты преобладают в селезёнке (в её красной пульпе, а также по периферии белой) и пейеровых бляшках кишечника (в центрах фолликулов), а Т-лимфоциты — в лимфатических узлах (в глубоких слоях их коркового вещества и в перифолликулярном пространстве).

† В организме здорового человека в процессе лимфопоэза образуется более 10^9 разновидностей однородных клонов лимфоцитов. При этом каждый клон экспрессирует только один вид специфического антигенсвязывающего рецептора. Большинство лимфоцитов периферических органов иммунной системы не закрепляются в них навсегда. Они постоянно циркулируют с кровью и лимфой как между различными лимфоидными органами, так и во всех других органах и тканях организма. Такие лимфоциты получили название рециркулирующих.

† Биологический смысл рециркуляции Т- и В-лимфоцитов:

‡ Осуществление постоянного надзора за антигенными структурами организма.

‡ Реализация межклеточных взаимодействий (кооперация) лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, что необходимо для развития и регуляции иммунных реакций.

Иммунокомпетентные клетки

К иммунокомпетентным клеткам относятся Т- и В-лимфоциты, NK-клетки и антигенпредставляющие клетки (рис. 16-3).

Т-лимфоциты развиваются в тимусе из клеток-предшественниц. В-лимфоциты дифференцируются в печени плода и костном мозге взрослого организма. NK-

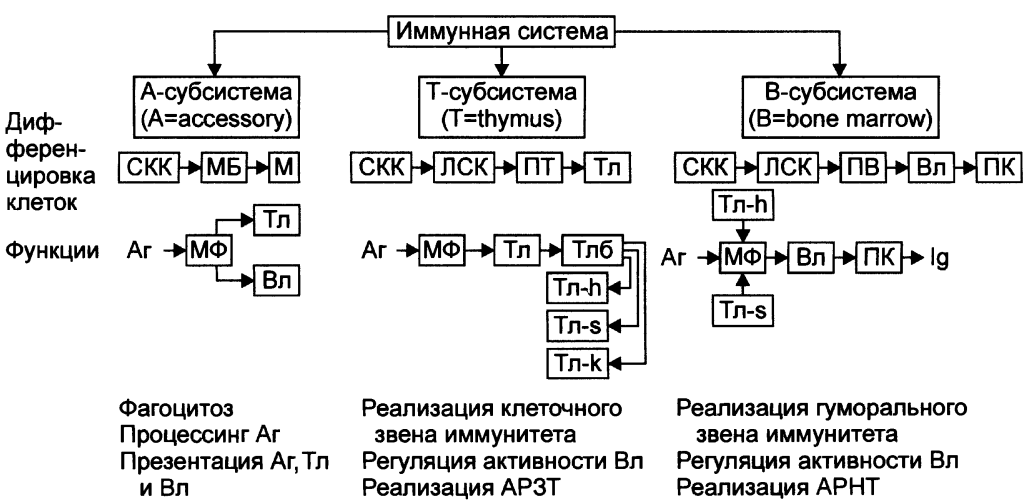


Рис. 16-3. Организация и функции системы иммунокомпетентных клеток. СКК — стволовая кроветворная клетка, МБ —миелобласт, М —миелоцит, ЛСК — лимфопоэтическая клетка, ПТ — пре-Т-лимфоцит, Тл — Т-лимфоцит, Вл — В-лимфоцит, ПК — плазматическая клетка, Мф — макрофаг, Тлб — Т-лимфоцит в состоянии бласттрансформации, Тл-h — Т-лимфоцит-хелпер, Тл-s — Т-лимфоцит-супрессор, Тл-k — Т-лимфоцит-киллер, АРЗТ — аллергическая реакция замедленного типа, АРНТ — аллергическая реакция немедленного типа.

клетки образуются из предшественников лимфоидных клеток в костном мозге. Лимфоциты, как и другие лейкоциты, на своей поверхности экспрессируют большое количество различных молекул, по которым при помощи моноклональных АТ идентифицируют их принадлежность к конкретной клеточной популяции. Чаще всего с этой целью выявляют дифференцировочные антигены (CD), являющиеся специфичными клеточными маркёрами. Среди них различают линейные клеточные маркёры, маркёры созревания и активационные маркёры.

- Линейные клеточные маркёры — продукты генов, которые экспрессируются только в определённых клеточных типах. Примером линейного клеточного маркёра служит молекула CD3, которая присутствует только в Т-лимфоцитах.
- Маркёр созревания, молекула CD1, экспрессируется в тимоцитах и исчезает в дальнейшем при их дифференцировке в периферические Т-лимфоциты.
- Рецептор ИЛ-2 — молекула CD25 — пример активационного маркёра, выставляемого на поверхности стимулированных Аг клеток.

Идентификация клеточных маркёров при помощи АТ используется в проточной цитометрии для сортировки и подсчёта количества клеток в исследуемых популяциях.

В-ЛИМФОЦИТЫ

Эта субсистема образована различными клонами В-лимфоцитов. Название субсистемы отражает то обстоятельство, что лимфоциты, представляющие её, формируются у птиц в сумке (bursa) *Фабрициуса* (впервые В-лимфоциты были выявлены в лимфоидных органах птиц). У человека подобной бурсы нет, В-лимфоциты созревают в костном мозге, а также, возможно, в пейеровых бляшках, миндалинах, определённых зонах селезёнки и лимфоузлов. В-лимфоциты берут начало от стволовых кроветворных клеток костного мозга.

В-лимфоциты составляют эффекторное звено гуморального иммунного ответа. В мембране В-лимфоцита присутствует рецептор Аг — мономер IgM. Из красного костного мозга В-лимфоциты мигрируют в **тимус-независимые зоны** лимфоидных органов. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов не превышает десяти дней, если они не активируются Аг. Зрелые В-лимфоциты (плазматические клетки) вырабатывают АТ — Ig всех известных классов. CD19, CD20 и CD22 — основные маркёры, используемые для идентификации В-клеток.

В процессе формирования В-клеток выделяют антигеннезависимую и антигензависимую стадии.

Антигеннезависимая стадия

Антигеннезависимая стадия созревания В-лимфоцитов происходит под контролем локальных клеточных и гуморальных сигналов от микроокружения пре-В-

лимфоцитов и не определяется контактом с Аг. На этой стадии происходит формирование отдельных пулов генов, кодирующих синтез Ig, а также экспрессия этих генов. Однако, на цитолемме пре-В-клеток ещё нет поверхностных рецепторов — Ig, компоненты последних находятся в цитоплазме.

Образование В-лимфоцитов из пре-В-лимфоцитов сопровождается появлением на их поверхности первичных Ig, способных взаимодействовать с Аг. Только на этом этапе В-лимфоциты попадают в кровоток и заселяют периферические лимфоидные органы. Сформировавшиеся молодые В-клетки накапливаются в основном в селезёнке, а более зрелые — в лимфатических узлах.

Антигензависимая стадия

Антигензависимая стадия развития В-лимфоцитов начинается с момента контакта этих клеток с Аг (в том числе — аллергеном). В результате происходит активация В-лимфоцитов, протекающая в два этапа: пролиферации и дифференцировки.

- Пролиферация В-лимфоцитов обеспечивает два важных процесса:
  - † Увеличение числа клеток, дифференцирующихся в продуцирующие АТ (Ig) В-клетки (плазматические клетки). По мере созревания В-клеток и их превращения в плазматические клетки происходит интенсивное развитие белоксинтезирующего аппарата, комплекса *Гольджи* и исчезновение поверхностных первичных Ig. Вместо них продуцируются уже секретируемые (т.е. выделяемые в биологические жидкости — плазму крови, лимфу, СМЖ и др.) антигенспецифические АТ. Каждая плазматическая клетка способна секретировать большое количество Ig — несколько тысяч молекул в секунду. Процессы деления и специализации В-клетки осуществляются не только под влиянием Аг, но и при обязательном участии Т-лимфоцитов-хелперов, а также выделяемых ими и фагоцитами цитокинов — факторов роста и дифференцировки;
  - † Образование В-лимфоцитов иммунологической памяти. Эти клоны В-клеток представляют собой долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты. Они не превращаются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об Аг. Клетки памяти активируются при повторной их стимуляции тем же самым Аг. В этом случае В-лимфоциты памяти (при обязательном участии Т-клеток-хелперов и ряда других факторов) обеспечивают быстрый синтез большого количества специфических АТ, взаимодействующих с чужеродным Аг, и развитие эффективного иммунного ответа или аллергической реакции.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Субсистема Т-лимфоцитов представлена различными клонами Т-лимфоцитов. Их пролиферация и дифференцировка происходит под контролем вилочковой железы. В связи с этим их обозначают как Т-клетки, или тимус-зависимые

лимфоциты. Т-клетки, как и В-лимфоциты, развиваются из стволовых кроветворных клеток костного мозга. Отсюда в виде клеток-предшественниц Т-лимфоциты попадают с кровью в тимус, где происходит их антигеннезависимое созревание, сопровождающееся экспрессией на цитолемме специфических (у каждого лимфоцита своего) рецепторов.

Т-лимфоциты узнают Аг, предварительно процессированный и представленный на поверхности антигенпредставляющих клеток. Т-лимфоциты (тимусзависимые) ответственны за **клеточный иммунный ответ**, а также *помогают* реагировать на Аг В-лимфоцитам при гуморальном иммунном ответе. Т-клетки состоят из функциональных подтипов **$CD4^+$** и **$CD8^+$**.

Т-хелперы (T_H) — $CD4^+$ Т-клетки. При активации синтезируют и секретируют цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, γ-ИФН). В ходе иммунного ответа узнают молекулы МНС класса II.

Цитотоксические Т-лимфоциты (T_C) — $CD8^+$ Т-клетки, уничтожают инфицированные вирусом, опухолевые и чужеродные клетки при помощи цитолитического белка — перфорина. Взаимодействуют с молекулой МНС класса I в плазматической мембране клетки-мишени.

Т-супрессоры (T_S) — представители $CD8^+$ Т-клеток — регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность T_H клеток; предотвращают развитие аутоиммунных реакций; защищают организм от нежелательных последствий иммунной реакции, от чрезмерного воспаления и аутоагрессии.

NK-КЛЕТКИ

NK-клетки (МНС-нерестригированные киллеры, естественные киллеры) составляют до 15% всех лимфоцитов крови. Они не имеют поверхностных детерминант, характерных для Т- и В-лимфоцитов, не имеют рецептора Т-лимфоцитов. В типичных NK-клетках экспрессируются дифференцировочные Аг CD2, CD7, CD56 и CD16 (рецептор Fc-фрагмента IgG). В плазматической мембране активированных NK-клеток появляется гликопротеин CD69. NK-клетки распознают и уничтожают опухолевые и вирус-инфицированные клетки. Механизм распознавания неясен. Существует представление о наличии поверхностноклеточных молекул, защищающих клетки организма от цитотоксического действия NK-клеток. Примером служит продукт гена HLA-C. Распознавание рецептором NK-клетки этой молекулы тормозит цитотоксическую активность NK-клеток и таким образом защищает клетку, экспрессирующую HLA-C. Модификация продукта гена HLA-C вирусами или связанными с опухолью молекулами приводит к уничтожению этой клетки NK-клеткой. NK-клетки, располагая рецептором IgG (CD16), способны также взаимодействовать с клетками, окружёнными молекулами IgG, и уничтожать их (феномен АТ-зависимой цитотоксичности). Активированные NK-клетки выделяют γ-ИФН, ИЛ-1, GM-CSF. При активации (например, под влиянием ИЛ-2) NK-клетки приобретают способность к пролиферации. Функция NK-клеток нарушена при син-

дроме *Шедьяка–Хигаси*. Дефект NK-клеток — причина хронических инфекций.

Цитолиз. В отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов, способность NK-клеток к цитолизу не связана с необходимостью распознавания молекул MHC на поверхности мишени. NK-клетки уничтожают клетку-мишень не путём фагоцитоза, а (после установления с ней прямого контакта) при помощи перфорина.

Гуморальная регуляция. Активность NK-клеток регулируется цитокинами. γ-ИФН и ИЛ-2 усиливают цитолитическую активность NK-клеток.

Участие в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе. NK-клетки, наряду с макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами, участвуют также и в АТ-зависимом клеточно-опосредованном цитолизе. Для этого NK-клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор Fc-фрагмента IgG (CD16). Реакция зависит от присутствия АТ (Ig), узнающих клетку-мишень и связывающихся с ней. Fc-фрагмент этих АТ взаимодействует с рецептором Fc-фрагмента, встроенным в плазматическую мембрану NK-клетки. Природа агента, убивающего клетку-мишень в этом случае, неизвестна.

АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ

Антигенпредставляющие клетки (А-субсистема на рис. 16-3) присутствуют преимущественно в коже, лимфатических узлах, селезёнке и тимусе. К ним относятся макрофаги, дендритные клетки, фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезёнки, клетки *Лангерханса*, М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта, эпителиальные клетки вилочковой железы. Эти клетки захватывают, перерабатывают и представляют Аг (эпитоп) на своей поверхности другим иммунокомпетентным клеткам, вырабатывают ИЛ-1 и другие цитокины, секретируют простагландин E_2 (PGE_2), угнетающий иммунный ответ. Фагоцитарную и цитолитическую активность макрофагов усиливает γ-ИФН.

Дендритные клетки происходят из костного мозга и образуют популяцию долгоживущих клеток, которые запускают и модулируют иммунный ответ. В костном мозге их предшественники образуют субпопуляцию $CD34^+$-клеток, которые способны дифференцироваться в клетки *Лангерханса* для эпителия и дендритные клетки для внутренней среды. Незрелые и неделящиеся предшественники дендритных клеток заселяют многие ткани и органы. Дифференцировку дендритных клеток поддерживают колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов GM-CSF и ИЛ-3. Дендритные клетки имеют звёздчатую форму и в состоянии покоя несут на поверхности относительно небольшое количество молекул MHC. В отличие от клеток *Лангерханса*, интерстициальные дендритные клетки способны стимулировать синтез Ig В-лимфоцитами. Все дендритные клетки могут вначале поступать в тимус-зависимую зону периферических лимфоидных органов, где созревают в так называемые *интердигитирующие* клетки.

Взаимодействие клеток при иммунном ответе

Иммунный ответ возможен в результате активации клонов лимфоцитов и состоит из двух фаз. В первой фазе Аг активирует те лимфоциты, которые его распознают. Во второй (эффекторной) фазе эти лимфоциты координируют иммунный ответ, направленный на устранение Аг.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

В гуморальном иммунном ответе эффекторными клетками являются антигенпредставляющие клетки и В-лимфоциты, регуляцию антителообразования осуществляют Т-хелперы и Т-супрессоры.

Антигенпредставляющие клетки

Макрофаг поглощает вторгшийся в организм Аг и подвергает его процессингу — расщеплению на фрагменты. Фрагменты Аг выставляются на поверхности клетки вместе с молекулой МНС. Комплекс «Аг-молекула МНС класса II» предъявляется Т-хелперу (рис. 16-4).

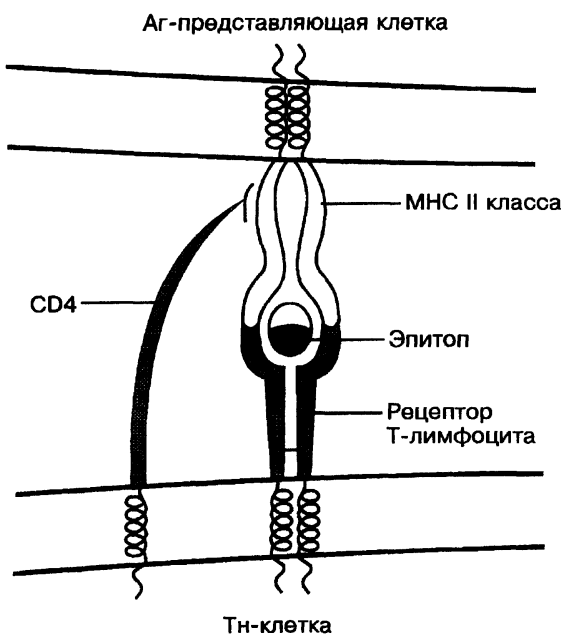


Рис. 16-4. Распознавание антигена рецептором Т-лимфоцита. При помощи рецептора Т-лимфоцита Т-клетка распознает Аг, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС. В случае $Т_н$-клетки в процессе участвует её молекула — CD4, которая свободным концом связывается с молекулой МНС. Распознаваемый Т-клеткой Аг имеет два участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный тип взаимодействия, но с участием молекулы CD8, характерен для процесса распознавания $Т_с$-лимфоцитом Аг, связанного с молекулой МНС класса I.

Т-хелперы

Т-хелпер распознаёт комплекс «Аг-молекула MHC класса II» на поверхности антигенпредставляющей клетки (рис. 16-5). Для активации Т-хелпера специфическое узнавание Т-хелпером фрагмента Аг на поверхности антигенпредставляющей клетки оказывается недостаточным. Активацию Т-хелперов обес-

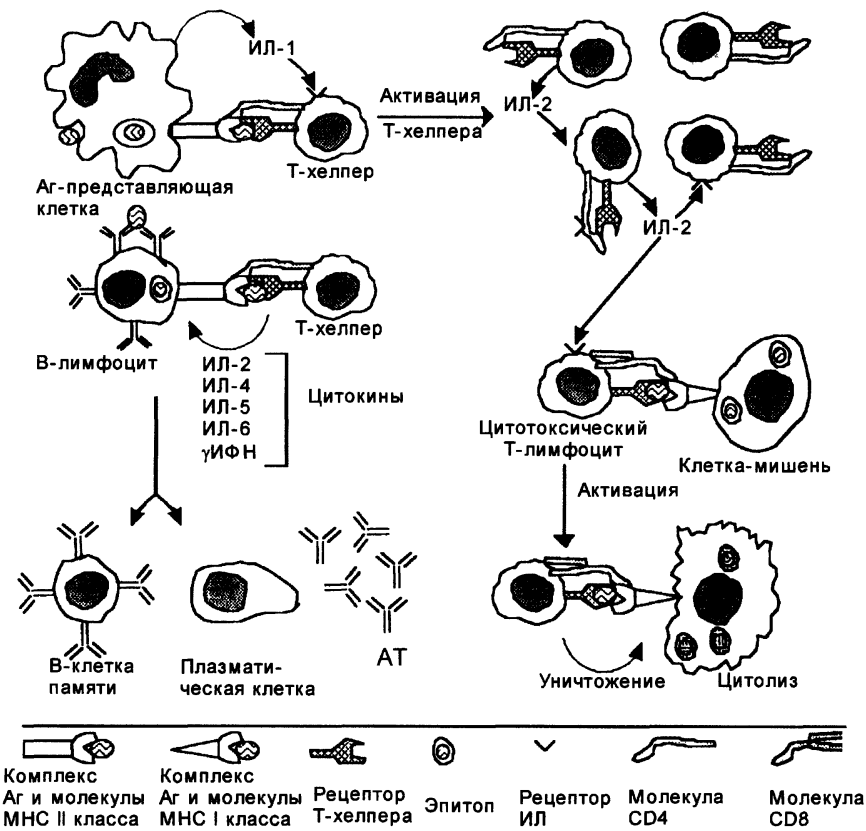


Рис. 16-5. Взаимодействие клеток при иммунном ответе. Рецептор Т-хелпера распознаёт антигенную детерминанту (эпитоп) вместе с молекулой MHC класса II, выставленные на поверхности антигенпредставляющей клетки. В молекулярном взаимодействии участвует дифференцировочный Аг Т-хелпера CD4. В результате подобного взаимодействия антигенпредставляющая клетка секретирует ИЛ-1, стимулирующий в Т-хелпере синтез и секрецию ИЛ-2, а также синтез и встраивание в плазматическую мембрану того же Т-хелпера рецепторов ИЛ2. ИЛ-2 стимулирует пролиферацию Т-хелперов и активирует цитотоксические Т-лимфоциты. Отбор В-лимфоцитов производится при взаимодействии Аг с Fab-фрагментами IgM на поверхности этих клеток. Эпитоп этого Аг в комплексе с молекулой MHC класса II узнаёт рецептор Т-хелпера, после чего из Т-лимфоцита секретируются цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие АТ против данного Аг. Рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов связывается с антигенной детерминантой в комплексе с молекулой MHC класса I на поверхности вирусинфицированной или опухолевой клетки. В молекулярном взаимодействии участвует дифференцировочный Аг цитотоксического Т-лимфоцита CD8. После связывания молекул взаимодействующих клеток цитотоксический Т-лимфоцит убивает клетку-мишень.

печивает взаимодействие молекулы B7 (расположена на поверхности антигенпредставляющей клетки) с молекулой CD28 на поверхности Т-хелпера. Узнавание Т-хелпером нужных молекул на поверхности антигенпредставляющей клетки стимулирует секрецию ИЛ-1 (рис. 16-5). Активированный ИЛ-1 Т-хелпер синтезирует ИЛ-2 и рецепторы ИЛ-2, через которые агонист стимулирует пролиферацию Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В случае Т-хелпера речь идёт об аутокринной стимуляции, когда клетка реагирует на тот агент, который сама же синтезирует и секретирует. Таким образом, после взаимодействия с антигенпредставляющей клеткой Т-хелпер приобретает способность отвечать на действие ИЛ-2 всплеском пролиферации. Биологический смысл этого процесса состоит в накоплении такого количества Т-хелперов, которое обеспечит образование в лимфоидных органах необходимого количества плазматических клеток, способных вырабатывать АТ против данного Аг.

В-лимфоциты

Активация В-лимфоцита (рис. 16-5) предполагает прямое взаимодействие Аг с Ig на поверхности В-клетки. В этом случае сам В-лимфоцит процессирует Аг и представляет его фрагмент в связи с молекулой MHC II на своей поверхности. Этот комплекс распознаёт Т-хелпер, отобранный при помощи того же Аг, который участвовал в отборе данного В-лимфоцита. В активации В-клетки участвуют две пары молекул: с одной стороны, специфическое взаимодействие Аг с рецептором (IgM) на поверхности В-лимфоцита, а с другой стороны, молекула CD40 на поверхности В-клетки взаимодействует с молекулой CD40L на поверхности Т-хелпера, активирующего В-клетку. Узнавание рецептором Т-хелпера комплекса «Аг-молекула MHC класса II» на поверхности В-лимфоцита приводит к секреции из Т-хелпера ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и γ-ИФН. Под их действием В-клетка активируется и пролиферирует, образуя клон. Активированный В-лимфоцит дифференцируется в плазматическую клетку: увеличивается количество рибосом, гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс *Гольджи* становятся более выраженными.

Плазматические клетки

Плазматическая клетка синтезирует Ig. ИЛ-6, выделяемый активированными Т-хелперами, стимулирует секрецию Ig. Часть зрелых В-лимфоцитов после Аг-зависимой дифференцировки циркулирует в организме как клетки памяти.

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

В клеточном иммунном ответе эффекторными клетками являются цитотоксические Т-лимфоциты, активность которых регулируют Т-хелперы и Т-супрессоры.

Реакции клеточно-опосредованного цитолиза

Эффекторные клетки при помощи своих рецепторов распознают клетку-мишень и уничтожают её. За клеточно-опосредованный цитолиз отвечают не только Т-лимфоциты, но и другие субпопуляции лимфоидных клеток, а в некоторых случаях миелоидные клетки. В процессе узнавания участвуют различные молекулы, выставленные на поверхности взаимодействующих клеточных партнеров:

- специфические Аг (например, вирусные пептиды на поверхности инфицированных клеток) в комплексе с молекулой MHC распознаются рецепторами цитотоксических Т-клеток, преимущественно $CD8^+$-клеток и некоторыми субпопуляциями $CD4^+$-клеток;
- антигенные детерминанты опухолевых клеток распознаются NK-клетками без участия молекулы MHC класса I;
- связанные с Аг АТ на поверхности клеток-мишеней, распознаются рецепторами Fc-фрагментов NK-клеток (феномен АТ-зависимой цитотоксичности).

Цитотоксические Т-лимфоциты

Предъявленный на поверхности клетки-мишени Аг в комплексе с молекулой MHC класса I связывается с рецептором цитотоксического Т-лимфоцита (T_C, рис. 16-5). В этом процессе участвует молекула CD8 клеточной мембраны T_C. Секретируемый Т-хелперами ИЛ-2 стимулирует пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов.

Уничтожение клетки-мишени

Цитотоксический Т-лимфоцит распознаёт клетку-мишень и прикрепляется к ней. В цитоплазме активированного цитотоксического Т-лимфоцита присутствуют мелкие тёмные органеллы, напоминающие запасающие гранулы секреторных клеток. Гранулы концентрируются в той части Т-киллера, которая расположена ближе к месту контакта с клеткой-мишенью. Параллельно происходят переориентация цитоскелета и смещение в эту область комплекса *Гольджи*, в котором и формируются гранулы. В них содержится цитолитический белок перфорин. Выделяемые Т-киллером молекулы перфорина полимеризуются в мембране клетки-мишени в присутствии Ca^{2+}. Сформированные в плазматической мембране клетки-мишени перфориновые поры пропускают воду и соли, но не молекулы белка. Если полимеризация перфорина произойдет во внеклеточном пространстве или в крови, где в избытке имеется кальций, то полимер не сможет проникнуть в мембрану и убить клетку. Специфическое действие Т-киллера проявляется только как результат тесного контакта между ним и клеткой-мишенью, который достигается за счёт взаимодействия Аг на поверхности жертвы с рецепторами Т-киллера. Сам

Т-киллер защищён от цитотоксического действия перфорина. Механизм самозащиты неизвестен.

Неспецифическая защита организма

Помимо иммунокомпетентных клеток, в реакциях обнаружения и устранения чужеродных молекулярных и клеточных структур участвуют также клеточные и гуморальные факторы (конституциональные факторы) системы неспецифической защиты организма (см. рис. 16-1). К ним относят фагоцитирующие клетки, факторы системы комплемента, кинины, ИФН, лизоцим, белки острой фазы и некоторые другие.

Конституциональные факторы относятся к эволюционно наиболее древним. Они крайне многообразны, а механизмы их функционирования вариабельны; все эти факторы объединяет неспецифичность действия. Например, наиболее простой фактор устойчивости слизистых оболочек — так называемая *ареактивность клеток* — связана с отсутствием рецепторов, на которых адсорбируются вирусы или фиксируются токсины. Факторы неспецифической резистентности подразделяют на механические, физико-химические и иммунобиологические. Основа первых — анатомические барьеры (кожа и слизистые оболочки). Они служат первой линией защиты против возбудителей инфекций. Строение, физические свойства, секреторные вещества физико-химических барьеров не позволяют микробам попасть во внутреннюю среду организма, часто убивая либо ингибируя их рост (табл. 16-1).

МЕХАНИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

Кожа и слизистые оболочки эффективно защищают организм человека от патогенов. Необходимое условие проникновения многих возбудителей — микротравмы кожи и слизистых оболочек, либо укусы кровососущих насекомых.

Кожные покровы снабжены «неприступным» многослойным эпителием. Эта «линия обороны» подкреплена секретами кожных желёз и постоянным слущиванием отмерших слоёв эпидермиса. Нарушение целостности эпидермиса (например, при травмах или ожогах) — серьёзная предпосылка для микробных инвазий, особенно при контактах с инфицированными субстратами (почва, растительные остатки и т.д.). Следует помнить, что помимо барьерной роли кожа снабжена мощной системой иммунной защиты (лимфоциты, клетки системы мононуклеарных фагоцитов).

Слизистые оболочки могут иметь специальные анатомические структуры (например, реснички в мерцательном эпителии трахеи). Погружённые в слизь реснички формируют волны однонаправленных колебаний и перемещают слизь с заключённые в ней частицами вверх (к выходу их дыхательных путей) по поверхности эпителия (процесс мукоцилиарного транспорта).

Таблица 16-1. Некоторые конституциональные защитные барьеры

Ткани или органы	Типы клеток	Механизмы элиминации микроорганизмов
	Физические	
Кожа	Эпидермис (также многослойный эпителий слизистых оболочек)	Механическая задержка, слущивание клеточных слоёв
Слизистые оболочки	Каёмчатый эпителий	Ингибирование адгезии микроорганизмов
	Мерцательный эпителий	Мукоцилиарный транспорт
	Разные эпителии	Механическая задержка и смывание слюной, слёзной жидкостью, секретами
	Секреторные	Выделение секрета, смывающего микробы
	Химические	
Кожа	Потовые и сальные железы	Органические кислоты (закисление среды)
Слизистые оболочки	Париетальные клетки желудка	Соляная кислота (бактерицидное действие)
	Секреторные клетки	Бактерицидные и бактериостатические вещества
	Полиморфноядерные лейкоциты	Лизоцим, свободные радикалы, лактоферрин
Лёгкие	Альвеолоциты	Сурфактант
	Альвеолярные макрофаги	Фагоцитоз
Верхний отдел ЖКТ	Слюнные железы	Тиоцианаты
	Полиморфноядерные лейкоциты	Лизоцим, миелопероксидаза, лактоферрин, катионные белки
Нижний отдел ЖКТ	Жёлчь	Жёлчные кислоты
	Нормальная микрофлора	Токсичные низкомолекулярные жирные кислоты

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Механические барьерные свойства кожи дополняются секретами кожных желёз; последние проявляют прямую бактерицидную активность, либо снижают pH кожи до неблагоприятных значений за счёт секреции кислот (уксусной, молочной и др.).

Слизистые оболочки

Слизистые оболочки имеют множество защитных факторов — от кислых значений pH желудка до секреции ферментов и АТ.

- **Слизь**. Слизистые оболочки покрыты слоем слизи — организованной гелеобразной гликопротеиновой структуры, задерживающей и фиксирующей различные объекты, в том числе микроорганизмы. Слизь гидрофильна; через

неё могут диффундировать многие образующиеся в организме вещества, в том числе бактерицидные (например, лизоцим и пероксидазы).

- **Лизоцим**. В отделяемом слизистых оболочек содержится лизоцим — фермент, лизирующий клеточные стенки преимущественно грамположительных бактерий. Лизоцим присутствует и в других жидкостях организма (например, в слюне, слёзной жидкости).
- **Сурфактант**. В нижних участках воздухоносных путей и дыхательном отделе лёгкого слизи нет, но поверхность эпителия покрыта слоем сурфактанта — поверхностно-активного вещества, способного фиксировать и уничтожать грамположительные бактерии.
- **Иммуноглобулины**. На поверхность эпителия ЖКТ и респираторного тракта постоянно выделяются молекулы секреторного IgA.

ВОСПАЛЕНИЕ

Если возбудитель преодолевает поверхностные барьеры, его встречают факторы второй, иммунобиологической линии неспецифических защитных механизмов. Такие защитные механизмы принято делить на гуморальные и клеточные. Комплекс конституциональных механизмов защиты тканей —эволюционно древняя форма организованной защиты — предшественник индуцированных (иммунных) реакций. Подтверждением этому является то, что значительная часть конституциональных компонентов защиты индуцибельна и находится в тканях в неактивной форме. Их активацию вызывают различные медиаторы воспаления. Ключевую роль в неспецифической защите внутренней среды организма играют комплемент и фагоцитирующие клетки. Их активность во многом дополняют различные БАВ (табл. 16-2).

Воспаление — комплекс защитно-приспособительных реакций, возникающий в ответ на повреждение или патологическую стимуляцию, вызванную физическим, химическим или биологическим агентом. Впоследствии ткани могут полностью восстанавливать свою структуру и функции, либо в них формируются стойкие дефекты. Нередко острое воспаление меняет свои характеристики и принимает хроническое течение. Большинство реакций острого воспаления значительно изменяет лимфо- и кровообращение в очаге воспаления. Вазодилатация и повышение проницаемости капилляров облегчают выход из просвета капилляров макромолекул (например, компонентов комплемента) и полиморфноядерных фагоцитов, то есть сопровождается образованием экссудата. При умеренной воспалительной реакции экссудат содержит небольшое количество белка (серозный экссудат); при более интенсивной реакции содержание белков (например, фибриногена) резко возрастает (фибринозный экссудат). Механизмы свёртывания направлены на образование фибриновых сгустков, предупреждающих диссеминирование возбудителя с кровью и лимфой. Важный фактор защиты — снижение pH в тканях при воспалении, обусловленное секрецией молочной кислоты фагоцитами. Ацидоз оказывает губительное действие на бактерии и снижает ре-

Таблица 16-2. Основные гуморальные факторы неспецифической защиты организма

Факторы	Источники	Эффекты
	Ионы и низкомолекулярные соединения	
Снижение pO_2 в тканях; супероксидные кислородные продукты (OH^-, O_2^-, H_2O_2)	Фагоциты, иногда бактерии	Снижение содержания O_2 угнетает рост многих бактерий; супероксиды проявляют антимикробный эффект
Ионы галогенов (преимущественно Cl^-)	Тканевые жидкости	Cl^- взаимодействует с миелопероксидазой и H_2O_2, проявляя антимикробное действие
Ионы H^+	Фагоциты и другие клетки	В высоких концентрациях проявляют антимикробный эффект
Жирные кислоты	Метаболиты фагоцитов и других клеток	Проявляют антимикробный эффект при низких значениях pH
Фактор активации тромбоцитов	Фагоциты и другие клетки	Вызывает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, активирует макрофаги и ингибирует пролиферацию Т-клеток
	Простые белковые молекулы	
Лактоферрин	Полиморфноядерные лейкоциты	Подавляет рост бактерий, связывая Fe^{2+}
Трансферрин	Печень	Подавляет рост бактерий, связывая Fe^{2+}
Интерфероны	Клетки, инфицированные вирусами	Ингибируют размножение вирусов
ИЛ-1	Клетки макрофагально-моноцитарной системы	Вызывает развитие лихорадочной реакции и образование белков острой фазы воспаления, проявляющих антимикробный эффект; повышает адгезивность эндотелия
ИЛ-6	Фагоциты, эндотелиоциты	Стимулирует реакции острой фазы воспаления; фактор роста В-клеток
ИЛ-8	Активированные фагоциты и другие клетки	Хемоаттрактант для фагоцитов
Фактор некроза опухолей	Макрофаги	Проявляет множественный цитотоксический эффект, также активирует различные клетки воспаления
Лизоцим	Фагоциты	Проявляет множественное антимикробное действие, гидролизуя муреин
Фибронектин	Макрофаги, фибробласты	Опсонизирует стафилококки
	Сложные белковые системы	
Система комплемента	Макрофаги, гепатоциты	Повышает проницаемость сосудов, вызывает спазм гладкой мускулатуры, проявляет бактерицидный эффект, действует как хемоаттрактант и опсонин
Свёртывающая система крови	Печёночные кининогены, трансформированные специфическими протеазами (калликреинами)	Повышает проницаемость сосудов и вызывает их дилатацию, обусловливает проявление болевого синдрома
Фибринопептиды	Фибриноген	Проявляют свойства хемоаттрактанта и опсонина
Фактор *Хагемана*	Свёртывающий каскад	Пусковой фактор для многих реакций, обусловливающих нарушение кровоснабжения в очаге воспаления

зистентность к антимикробным химиопрепаратам. Воспаление начинается с активации систем комплемента и гемостаза. Многие компоненты этих систем являются медиаторами воспаления.

Гистамин — основной медиатор воспалительных реакций — вызывает расширение поверхностных венул кожи и слизистых оболочек, увеличение сосудистой проницаемости и стимуляцию терминалей чувствительных нейронов типа С (проводят болевые импульсы; их активация вызывает чувство зуда и боли), высвобождающих нейропептиды (вещество Р) в задних рогах спинного мозга. Выброс гистамина из тучных клеток и базофилов индуцируют IgE-зависимые механизмы, различные вещества (опиаты, аминогликозиды) и анафилатоксины (компоненты системы комплемента С3а и С5а).

Кинины — низкомолекулярные пептиды (олигопептиды), увеличивающие проницаемость сосудов и высвобождение медиаторов полиморфноядерными фагоцитами. Предшественники кининов — **кининогены** (высокомолекулярные белки). Протеолиз кининогенов с образованием кининов осуществляют *калликреины* — специфические протеазы полиморфноядерных фагоцитов. Ключевой субстрат этих реакций — *фактор Хагемана*, играющий важную роль в реакциях свёртывания.

Лейкотриены и **простагландины**, а также их метаболиты, — основные медиаторы острого воспаления. Повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение ГМК. Лейкотриен B_4 активирует хемотаксис полиморфноядерных фагоцитов; тромбоксан A_2 индуцирует агрегацию тромбоцитов, а простагландины, действуя на гипоталамус, вызывают повышение температуры тела. Кроме того, простагландины воздействуют на нервные окончания волокон типа С — именно поэтому стимулы, в норме не вызывающие болевой реакции, при воспалении провоцируют приступ боли.

Белки острой фазы воспаления. Воспалительная реакция сопровождается высвобождением различных белков (преимущественно из печени), также выполняющих медиаторные функции. Их объединяют общим термином «белки острой фазы воспаления». Наиболее известны *С-реактивный белок*, *липополисахарид-связывающий белок*, *сывороточный амилоидный белок А*, α_1-*антитрипсин*.

Цитокины. Многие продукты бактерий активируют клетки системы мононуклеарных фагоцитов и лимфоциты; эти клетки отвечают выделением комплекса БАВ. Такие факторы относят к двум крупным классам — цитокины (подклассы: интерлейкины, интерфероны, факторы роста, колониестимулирующие факторы гемопоэзов) и хемокины (хемоаттрактанты). Так, известно не менее 18 интерлейкинов (ИЛ). Большинство из них — также медиаторы иммунных реакций. В воспалительных реакциях основную роль играет ИЛ-1, стимулирующий лихорадочные реакции, повышающий проницаемость сосудов и адгезивные свойства эндотелия, а также активирующий моно- и полиморфноядерные фагоциты.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента — группа по меньшей мере 26 сывороточных белков (компонентов комплемента), опосредующих воспалительные реакции при участии гранулоцитов и макрофагов (табл. 16-3). Компоненты системы участвуют в реакциях свёртывания крови, способствуют межклеточным взаимодействиям, необходимым для процессинга Аг, вызывают лизис бактерий и клеток, инфицированных вирусами. В норме компоненты системы находятся в неактивной форме. Активация комплемента приводит к поочередному (каскадному) появлению его активных компонентов в серии протеолитических реакций, стиму-

Таблица 16-3. Компоненты системы комплемента

Компонент	Биологическая активность
	Классический путь
C1q	Взаимодействует с Fc-фрагментами АТ иммунных комплексов; взаимодействие активирует C1r
C1r	C1r расщепляется с образованием протеазы C1s, гидролизующей компоненты C4 и C2
C4	C4 расщепляется с образованием C4a и C4b, адсорбирующегося на мембранах и принимающего участие в конвертировании C3
C2	C2 взаимодействует с C4b и конвертируется C1s в C2b (протеазный компонент C3/C5 конвертазы)
C3*	Расщепляется C2b на анафилатоксин C3a и опсонин C3b; также является компонентом C3/C5 конвертазы
	Альтернативный путь
Фактор B	Аналог C2 классического пути активации
Фактор D	Сывороточная протеаза, активирующая фактор B путём его расщепления
	Мембраноповреждающий комплекс
C5	Расщепляется комплексом C3/C5; C5a является анафилатоксином, C5b фиксирует C6
C6	Взаимодействует с C5b и образует фиксирующий комплекс для C7
C7	Взаимодействует с C5b и C6, затем весь комплекс встраивается в клеточную стенку и фиксирует C8
C8	Взаимодействует с комплексом C5b, C6 и C7; образует стабильный мембранный комплекс и фиксирует C9
C9	После взаимодействия с комплексом C5–C8 полимеризуется, что приводит к лизису клетки
	Рецепторы к компонентам комплемента
C1-рецептор	Усиливает диссоциацию C3-конвертаз, стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b и C4b
C2-рецептор	Опосредует сорбцию комплементсодержащих иммунных комплексов; рецептор для вируса *Эпстайна–Барр*
C3-рецептор	Обусловливает адгезию (белок семейства интегринов), стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b
C4-рецептор	Белок семейства интегринов, стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b

* C3 также служит компонентом альтернативного пути активации.

лирующих защитные процессы. Основные функции компонентов комплемента в защитных реакциях — *стимуляция фагоцитоза*, *нарушение целостности клеточных стенок микроорганизмов* мембраноповреждающим комплексом (особенно у видов, устойчивых к фагоцитозу, например гонококков) и *индукция синтеза медиаторов воспалительного ответа* (например, ИЛ-1; табл. 16-4). Кроме того,

Таблица 16-4. Основные эффекты белков системы комплемента и фрагментов их расщепления

Компонент	Активность
C2a	Эстеразная активность по отношению к некоторым эфирам аргинина и лизина
C2b	Кининоподобная активность, увеличение подвижности фагоцитов
C3a, C4a, C5a	Анафилатоксины, освобождают гистамин, серотонин и другие вазоактивные медиаторы из тучных клеток, увеличивают проницаемость капилляров
C3b, iC3b, C4b	Иммунная адгезия и опсонизация, связывают иммунные комплексы с мембранами макрофагов, нейтрофилов (усиление фагоцитоза) и эритроцитов (элиминация комплексов макрофагами селезёнки и печени)
C5a	Хемотаксис и хемокинез, привлечение фагоцитирующих клеток в очаг воспаления и увеличение их общей активности
C5b6789 (мембраноповреждающий комплекс)	Повреждение мембраны, формирование трансмембранных каналов, выход содержимого клетки. Клетки млекопитающих набухают и лопаются, бактерии теряют важные внутриклеточные метаболиты, но обычно не лизируются
Ba	Хемотаксис нейтрофилов
Bb	Активация макрофагов (прилипание и распластывание на поверхности)

система комплемента стимулирует воспалительные реакции (некоторые компоненты — хемоаттрактанты для фагоцитов), участвует в развитии иммунных (через активацию макрофагов) и анафилактических реакций. Активация компонентов комплемента может происходит по классическому и альтернативному путям.

Классический путь

Активация комплемента по классическому пути комплексами Аг—АТ. Включает поочередное образование всех 9 компонентов (от C1 до C9). Компоненты классического пути обозначают латинской буквой «C» и арабскими цифрами (C1, C2...C9), для субкомпонентов комплемента и продуктов расщепления к соответствующему обозначению добавляют строчные латинские буквы (C1q, C3b и т.д.). Активированные компоненты выделяют чертой над литерой, инактивированные компоненты — буквой «i» (например, iC3b). Первоначально с комплексом Аг—АТ взаимодействует C1 (субкомпоненты C1q, C1r, C1s), затем к ним присоединяются «ранние» компоненты C4, C2 и C3. Они активируют компонент C5, прикрепляющийся к мембране клетки-мишени (бактерии, опухолевые или инфицированные вирусами клетки) и запускающий образование

литического комплекса (C5b, C6, C7, C8 и C9). Иначе он называется *мембраноповреждающий* (*мембраноатакующий*) *комплекс*, так как его образование на мембране вызывает разрушение клетки. Примеры микробных продуктов, активирующих систему комплемента по классическому пути, — ДНК и белок А стафилококков.

Альтернативный путь

Активация комплемента по альтернативному пути происходит *без участия АТ* и задолго до их появления. Факторы альтернативного пути имеют буквенное обозначение: P (пропердин), B и D (ферменты системы комплемента). Запуск альтернативного пути осуществляет активация компонента C3, взаимодействующего с факторами B и D. Затем через образование компонента C5 (но без участия C1, C2 и C4) альтернативный путь также завершается образованием на поверхности клеток-мишеней мембраноповреждающего комплекса. Альтернативный путь активируется такими микробными продуктами, как эндотоксины бактерий, вирусы (например, гриппа).

ФАГОЦИТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Фагоциты выполняют не только защитные (поглощают и разрушают чужеродные агенты), но и дренажные функции (удаляют погибшие и деградировавшие структуры организма). Фагоциты представлены клетками миелопоэтического ряда (*полиморфноядерные лейкоциты*) и макрофагально-моноцитарной системы (*моноциты*, *тканевые макрофаги*). Основные свойства фагоцитирующих клеток представлены в табл. 16-5.

Фагоцитоз — процесс поглощения и переваривания фагоцитами микроорганизмов, других клеток, фрагментов некротизированной ткани и чужеродных частиц. Механизмы активации фагоцитов обоих типов (полиморфноядерные лейкоциты и моноциты/макрофаги) принципиально одинаковы. Активирующими стимулами могут быть бактериальные продукты (например, ЛПС, N-формиловые пептиды и др.), компоненты комплемента (например, C3 и C5), многие цитокины и АТ, рецепторы к которым присутствуют на мембранах фагоцитов. Фагоцитоз состоит из четырёх последовательных стадий: хемотаксис, прикрепление к объекту, поглощение и уничтожение.

Хемотаксис — амебовидное передвижение фагоцитов по градиенту концентрации активирующих стимулов (хемотаксинов, или факторы хемотаксиса). Свойством активировать миграцию макрофагов обладают C3b, C5a, C5b, C6-, C7- и Ba-компоненты комплемента, бактериальные липополисахариды, продукты деградации клеток, хемокины. Скорость привлечения клеток при хемотаксисе легко представить, оценив, например, время образования гноя и его объём после попадания занозы.

Адгезия. *Одно из условий успешного поглощения возбудителя — эффективная адгезия к микробу.* Жгутики позволяют микробам быстро перемещаться в жид-

Таблица 16-5. Характеристики фагоцитирующих клеток

Клетки	Источник	Формы участия в защитных реакциях
Нейтрофилы	Костный мозг; после дифференцировки выходят в кровоток	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока; хемотаксис; поглощение; дегрануляция; секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микробицидных факторов
Эозинофилы	Тот же	Секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микробицидных факторов, направленных против паразитов (простейшие и гельминты)
Моноциты	Костный мозг; после дифференцировки промоноциты выходят в кровоток	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока; хемотаксис; поглощение; дегрануляция; секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микробицидных факторов (включая цитокины)
Макрофаги (клетки *Купффера*, альвеолярные макрофаги, гистиоциты, перитонеальные макрофаги, клетки микроглии, макрофаги селезёнки и др.)	Моноциты периферической крови	Адгезия к эндотелию и выход за пределы кровотока; хемотаксис; поглощение; дегрануляция; секреция O_2-зависимых и O_2-независимых микробицидных факторов; синтез компонентов комплемента, активатора плазминогена и других протеаз; секреция медиаторов и компонентов клеточных мембран, включая продукты I и II классов MHC; участие в иммунных реакциях

кой фазе, а фагоциты не умеют «плавать», но хорошо «бегают», то есть свои поглотительные свойства они способны реализовывать только на какой-либо плотной поверхности (например, на эпителии). **Опсонины**, такие как АТ, C3b, фибронектин, сурфактант, обволакивают микроорганизмы и существенно ограничивают их подвижность. Опсонины делают поглощение более эффективным, что связано со стабильностью взаимодействий опсонинов с соответствующими рецепторами (к Fc-фрагментам АТ, компонентам комплемента, фибронектину и др.) на мембране фагоцита. Отсутствие этих рецепторов приводит к резкому снижению функциональной активности фагоцитов (например, врождённый дефицит C3b-рецепторов сопровождается высокой частотой бактериальных инфекций и даже выделен в отдельную нозологическую форму — *недостаточность адгезии лейкоцитов*).

Поглощение. Поглощение микробов идентично таковому у амёб; в результате образуется *фагосома* с заключённым внутри объектом фагоцитоза. К фагосоме устремляются лизосомы и выстраиваются по её периметру. Затем мембраны фагосомы и лизосом сливаются (*фагосомо-лизосомальное слияние*), и ферменты лизосом изливаются в образовавшуюся фаголизосому. Поглощению способствует взаимодействие поверхностных рецепторов фагоцитов с Аг или фрагментами опсонинов, сорбированных на поверхности бактерии. Эта реакция напоминает действие замка-молнии (так называемый зипперный механизм поглощения [от *англ.* zip, замок-молния]). Фагоцитированные микро-

организмы подвергаются атаке комплекса различных микробицидных факторов, разделяемых на кислородзависимые и кислороднезависимые.

Кислородзависимая микробицидная активность реализуется через образование значительного количества продуктов с токсическим действием, повреждающих микроорганизмы и окружающие структуры. За их образование ответственны *НАДФ-оксидаза* (флавопротеин цитохромредуктаза) плазматической мембраны и *цитохром b*; в присутствии хинонов этот комплекс трансформирует O_2 в *анион супероксида* (O_2^-). Последний проявляет выраженное повреждающее действие, а также быстро трансформируется в *перекись водорода* по схеме: $2O_2^- + H_2O = H_2O_2 + O_2$ (процесс катализирует фермент *супероксид дисмутаза*). Пероксид водорода (H_2O_2) проявляет меньший повреждающий эффект, но в его присутствии фермент *миелопероксидаза* конвертирует ионы Cl^- в ионы $HClO^-$, обладающие бактерицидным действием, во многом аналогичным эффекту хлорной извести (NaClO).

Кислороднезависимые механизмы активируются в результате контакта опсонизированного объекта с мембраной фагоцита. В процессе фагосомолизосомального слияния первыми с мембраной фагосомы сливаются гранулы, содержащие *лактоферрин* и *лизоцим*, затем к ним присоединяются азурофильные гранулы, содержащие *катионные белки* (например, CAP57, CAP37), *протеиназы* (например, эластазу и коллагеназу), *катепсин G*, *дефензины* и др. Эти продукты вызывают повреждение клеточной стенки и нарушение некоторых метаболических процессов; в большей степени их активность направлена против грамположительных бактерий.

Завершённость фагоцитарных реакций. Поглощённые фагоцитами бактерии обычно погибают и разрушаются. Некоторые бактерии, снабжённые капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками, могут быть устойчивы к действию лизосомальных ферментов; другая часть патогенов способна блокировать слияние фагосом и лизосом. В подобных случаях *фагоцитоз носит незавершённый характер*, и возбудитель выживает в цитоплазме поглотившей его клетки. Многие факультативные и облигатные внутриклеточные паразиты не только сохраняют жизнеспособность внутри клеток, но и способны размножаться. Персистирование патогенов опосредуют три основных механизма.

Блокада фагосомолизосомального слияния. Подобный механизм отмечен у вирусов (например, вируса гриппа), бактерий (например, микобактерий) и простейших (например, токсоплазм).

Резистентность к лизосомальным ферментам (например, гонококки и стафилококки).

Способность патогенных микроорганизмов быстро покидать фагосомы после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (например, риккетсии).

Другие защитные функции фагоцитов

- *Инициация иммунных реакций.* Поглощая чужеродные агенты, макрофаги «перерабатывают» (так называемый *процессинг Аг*) и «представляют» (*пре-*

зентация) их Аг иммунокомпетентным клеткам. При этом они выделяют цитокины, активирующие лимфоциты. Другими словами, макрофаги — Аг-процессирующие и Аг-представляющие клетки, и фагоцитоз можно рассматривать как видимое отражение этих иммунных функций.

- *Антителозависимый цитолиз.* Фагоциты участвуют в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе. Для этого клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор Fc-фрагмента IgG (CD16).

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Интерфероны

Система интерферона (ИФН) — важнейший фактор неспецифической резистентности организма человека. Следует отметить, что открытие ИФН А. Айзексом и Ж. Линденманном (1957) было плодом блестящей случайности, по своей значимости сравнимой с открытием пенициллинов Флемингом: изучая интерференцию вирусов, авторы обратили внимание на то, что некоторые клетки становились резистентными к повторному заражению вирусами. В настоящее время ИФН относят к классу индуцируемых белков клеток позвоночных. Важнейшие их функции: антивирусная, противоопухолевая, иммуномодулирующая и радиопротективная. Различают три ИФН: α-**ИФН** синтезируют лейкоциты периферической крови (ранее был известен как лейкоцитарный ИФН); β-**ИФН** синтезируют фибробласты (ранее был известен как фибробластный ИФН); γ-**ИФН** — продукт стимулированных Т-лимфоцитов, NK-клеток и (возможно) макрофагов (ранее был известен как иммунный ИФН). По способу образования различают ИФН типа I (образуется в ответ на обработку клеток вирусами, молекулами двухцепочечной РНК, полинуклеотидами и рядом низкомолекулярных природных и синтетических соединений) и ИФН типа II (продуцируется лимфоцитами и макрофагами, активированными различными индукторами; действует как цитокин). ИФН видоспецифичны. Каждый биологический вид, способный к их образованию, продуцирует свои уникальные продукты, похожие по структуре и свойствам, но не способные проявлять перекрёстный антивирусный эффект (то есть действовать в условиях организма другого вида).

Механизм антивирусного действия. ИФН индуцируют «антивирусное состояние» клетки (резистентность к проникновению или блокада репродукции вирусов). Блокада репродуктивных процессов при проникновении вируса в клетку обусловлена угнетением трансляции вирусной мРНК. При этом противовирусный эффект ИФН не направлен против конкретных вирусов; то есть *ИФН не обладают вирусоспецифичностью*. Это объясняет их универсально широкий спектр антивирусной активности. ИФН взаимодействует с интактными, ещё неинфицированными клетками, препятствуя реализации репродуктивного цикла вирусов за счёт активации клеточных ферментов (протеинкиназ).

ИФН I. Основной биологический эффект — подавление синтеза вирусных белков; способны воздействовать на другие этапы репродукции вирусных

частиц, включая отпочковывание дочерних популяций. «Антивирусное состояние» клетки развивается в течение нескольких часов после введения интерферонов или индукции их синтеза. При этом интерфероны не влияют на ранние этапы репликативного цикла (адсорбцию, пенетрацию и «раздевание» вирусов) — противовирусное действие проявляется даже при заражении клеток инфекционными РНК. ИФН не проникают в клетки, а взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами (ганглиозиды или аналогичные структуры, содержащие олигосахара). По связыванию ИФН с рецептором и реализации его эффектов механизм активности напоминает действие некоторых гликопептидных гормонов. ИФН активирует гены, некоторые из которых кодируют образование продуктов с прямым антивирусным действием — протеинкиназы и олигоаденилат синтетазы.

ИФН II (β-ИФН) также способны проявлять антивирусный эффект. Он связан с несколькими механизмами. Во-первых, активация интерфероном NO-синтетазы приводит к повышению внутриклеточного содержания оксида азота, ингибирующего размножение вирусов. Во-вторых, ИФН активирует эффекторные функции NK-клеток, Т-лимфоцитов, моноцитов, тканевых макрофагов и гранулоцитов, проявляющих антителозависимую и антителонезависимую цитотоксичность. Кроме того, ИФН блокирует депротеинизацию («раздевание») вирусов, высвобождение зрелых вирусных частиц из клетки, а также нарушает метилирование вирусной РНК. В смешанных культурах ИФН-чувствительных и ИФН-резистентных клеток «антивирусное состояние» чувствительных клеток распространяется и на популяции резистентных клеток.

Естественные АТ

Естественные АТ («антигеннезависимые», «неспецифические» АТ) составляют до 7% общего количества Ig в сыворотке крови неиммунизированных людей и животных. Их происхождение связывают с ответом иммунной системы на Аг нормальной микрофлоры. В эту же группу входят АТ, длительно циркулирующие после выздоровления от инфекционного заболевания. Часть пула подобных АТ синтезируется параллельно с образованием специфических АТ. Необходимость в их появлении остаётся неясной. Эти АТ *низкоспецифичны*, но способны *перекрёстно реагировать с широким спектром Аг*. Вызывают агглютинацию микробов, их разрушение (в присутствии комплемента), нейтрализуют вирусы и токсины, а также стимулируют фагоцитарные реакции (через опсонизацию возбудителей).

Естественные киллеры

Помимо фагоцитирующих клеток, важную роль в быстром реагировании организма на чужеродные Аг играют *естественные киллеры* (NK-клетки). Эту популяцию составляют *большие зернистые лимфоциты*, элиминирующие ауто-, алло-

и ксеногенные опухолевые клетки; клетки, инфицированные вирусами и бактериями, а также простейшими. NK-клетки не имеют основных маркёров лимфоцитов (поэтому их также называют *нулевые лимфоциты*), но экспрессируют дифференцировочные CD2, CD56 и CD16 (рецептор Fc-фрагмента АТ) Аг. В отличие от цитотоксических лимфоцитов, способность NK-клеток к цитолизу связана со самостоятельным распознаванием «своё-чужое» на поверхности мишени. NK-клетки уничтожают клетку-мишень после установления с ней прямого контакта при помощи специальных белков — перфоринов. Перфорины встраиваются в мембрану чужеродной или трансформированной клетки, образуя в ней «дыру», приводящую к необратимому и гибельному выравниванию ионного состава между цитоплазмой и внешней средой. Активность NK-клеток регулируют цитокины (γ-ИФН и ИЛ-2 усиливают их цитолитическую активность). Наряду с макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами, они также участвуют в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе. Для этого NK-клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор Fc-фрагмента IgG (CD16). Реакция зависит от присутствия АТ, узнающих клетку-мишень и связывающихся с ней. Fc-фрагмент связанных с клеткой-мишенью АТ взаимодействует с рецептором Fc-фрагмента, встроенным в плазматическую мембрану NK-клетки. Природа агента, убивающего клетку-мишень в этом случае, не известна.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И РЕАКЦИИ

Расстройства механизмов ИБН за индивидуальным и однородным составом организма проявляются разнообразными иммунопатологическими состояниями и реакциями (рис. 16-6).

Иммунодефицитные состояния, патологическая толерантность, реакции «трансплантат против хозяина» являются следствием дефекта или нарушения деятельности одного или нескольких звеньев системы ИБН, обеспечивающих в норме эффективный иммунный ответ.

Этиология

Иммунопатологические состояния могут быть первичными или вторичными.

- Причиной первичных нарушений является наследуемый или врождённый дефект генетической программы иммунокомпетентных клеток, а также клеток, обеспечивающих неспецифическую защиту организма.
- Причиной вторичных нарушений являются расстройства, возникающие после рождения на разных этапах онтогенеза индивида. Они развиваются в результате повреждения клеток системы ИБН, имевших нормальную генетическую программу, под влиянием факторов различной природы:
  - † Физической (например, высокой дозы рентгеновского излучения или свободных радикалов).

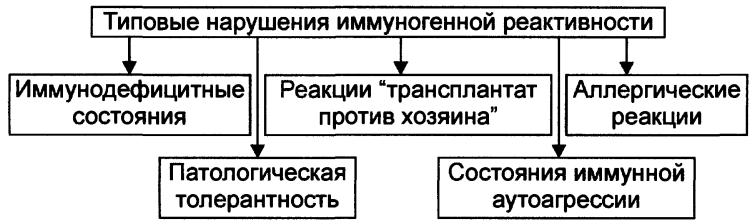


Рис. 16-6. Типовые нарушения иммуногенной реактивности.

† Химической (в частности, цитостатических агентов или перекисных соединений).

† Биологической (например, значительного повышения уровня в крови глюкокортикоидов, повреждения клеток иммунной системы вирусами, бактериями, чужеродными клетками и АТ).

Патогенез

Патогенез иммунопатологических состояний сложен и имеет несколько вариантов развития.

- **Гипорегенераторный**. Этот вариант патогенеза (например, иммунодефицита и патологической толерантности) заключается в торможении пролиферации стволовых гемопоэтических и/или полипотентных, а также других пролиферирующих предшественников клеток иммунной системы. В результате в организме наблюдается делеция (удаление) какого-либо клона клеток системы ИБН, а также выраженное в большей или меньшей мере уменьшение общего числа иммуноцитов и других факторов системы ИБН.
- **Дисрегуляторный**. Данный механизм нарушений иммунитета обусловлен расстройствами дифференцировки антигенпредставляющих клеток и/или Т- и/или В-лимфоцитов, а также кооперации этих клеток.

  Причины

  † Изменение соотношения количества и/или эффектов разных категорий иммунокомпетентных клеток (например, увеличение числа супрессоров или уменьшение количества хелперов и индукторов).

  † Нарушение содержания БАВ (цитокинов различных классов, кортикостероидов, анаболических стероидов и др.) либо числа или чувствительности рецепторов к ним на мембранах иммуноцитов, приводящее к иммунодефициту и патологической толерантности.

- **Деструктивный** (цитолитический). Этот вариант патогенеза состоит в массированном разрушении иммуноцитов.

  Причины

  † Дефект самих иммуноцитов (как следствие мембрано- и/или энзимопатий).

† Действие на иммунокомпетентные клетки цитолитических агентов (например, АТ, мембраноатакующего комплекса комплемента, больших доз цитостатиков, глюкокортикоидов и др.). При массированном разрушении иммуноцитов развивается лейкопения и различные иммунопатологические состояния.

Иммунодефициты и иммунодефицитные состояния

В основе развития иммунодефицитных состояний и иммунодефицитов, как правило, находятся отсутствие или дефицит клеток иммунной системы и/или расстройства их функций. Это обусловливает высокую частоту развития при иммунодефицитах различных инфекционных, паразитарных, опухолевых и аллергических заболеваний. С другой стороны, при истощающих заболеваниях часто развиваются иммунодефицитные состояния.

Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты — типовые формы патологии системы ИБН, характеризующиеся снижением эффективности или неспособностью иммунной системы организма к осуществлению реакций деструкции и элиминации чужеродного Аг.

Частота иммунодефицитов и иммунодефицитных состояний

- Один из 500 младенцев рождается с дефектом иммунной системы.
- Значительно большее количество лиц приобретают транзиторный или постоянный иммунодефицит в течение жизни.

Факторы риска

- Отягощённый семейный анамнез.
- Почти все вредные привычки.
- Старение.

Терминология

Термины «Иммунодефицитное состояние» и «Иммунодефицит» применяют либо как синонимы, либо подразумевают разные патологии. Так, в клинической практике принято различать:

- собственно иммунодефициты, или первичные иммунодефициты (развиваются при наличии генетического дефекта);
- иммунодефицитные состояния (вторичные иммунодефициты), сопровождающие другие заболевания (в том числе генетические) или развивающиеся при длительных, тяжёлых и хронических заболеваниях различной природы.

Иммунодефициты — самостоятельные заболевания (нозологические формы) и сопутствующие синдромы, характеризующиеся недостаточностью иммунной системы.

ВИДЫ

- **Первичные** — наследуемые и врождённые (генетические) дефекты иммунной системы.
- **Вторичные** — иммунная недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему (например, около 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией).
- **Избирательные** — вызваны селективным поражением различных популяций иммунокомпетентных клеток.
- **Неспецифические** — дефект(ы) механизмов неспецифической резистентности организма (неспецифического иммунитета), фагоцитов и комплемента.
- **Комбинированные** — сочетанное поражение клеточных и гуморальных механизмов иммунитета (например, В- и Т-лимфоцитов).

В зависимости от преобладания дефекта иммуноцитов того или иного класса, иммунодефициты и иммунодефицитные состояния подразделяют на В-, Т-, А-зависимые (относящиеся к антигенпредставляющим клеткам) и смешанные (рис. 16-7).

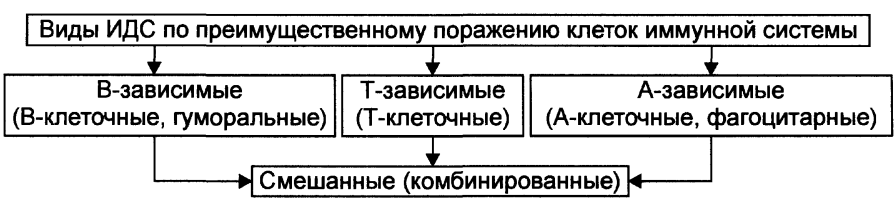


Рис. 16-7. Виды иммунодефицитных состояний (ИДС) и иммунодефицитов по преимущественному поражению клеток иммунной системы.

ЭТИОЛОГИЯ

- **Первичные иммунодефициты** проявляются развитием инфекционных поражений организма вскоре после рождения, но могут не иметь клинических проявлений и до более позднего возраста.

  Причина

  Генные и хромосомные дефекты (многочисленные иммунодефициты разных классов).

- **Вторичные иммунодефициты**, или **иммунодефицитные состояния**

Причины иммунодефицитных состояний многообразны, к ним отнесены:

† Иммуносупрессивные препараты (включая фенитоин [дифенин], пеницилламин, глюкокортикоиды).

† Недостаточность питания, полостного и мембранного пищеварения, а также кишечного всасывания.

† Наркотики и токсические вещества.

† Лучевые воздействия, химиопрепараты.

† Рост злокачественных опухолей.

† Вирусы (например, ВИЧ).

† Состояния, приводящие к потере белка (например, нефротический синдром).

† Гипоксия.

† Гипотиреоз.

† Уремия.

† Аспления.

ПРИМЕРЫ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Существует множество отдельных нозологических единиц иммунодефицитов.

Некоторые иммунодефициты представлены на рис. 16-8.

Синдром ретикулярной дисгенезии

При врождённой алейкии (ретикулярный дисгенез, *267500, ρ) врождённый агранулоцитоз и лейкопения приводят к развитию тяжёлого иммунодефицита, часто сочетающегося с гипоплазией вилочковой железы. Синдром ретикулярной дисгенезии (на рис. 16-8 помечен цифрой 1) характеризуется значительным уменьшением в костном мозге количества стволовых кроветворных клеток, блоком созревания из них миело-, лимфо- и моноцитов с развитием комбинированного дефицита А-, В- и Т-клеток, а также нейтрофилов. Пациенты с этим синдромом, как правило, погибают вскоре после рождения от различных инфекций (нередко — от сепсиса) или злокачественных опухолей.

Синдром Шедьяка-Хигаси

При аномалии *Шедьяка-Штайнбринка-Хигаси* (ρ, *214450, *214500) происходит блокада пролиферации миелостволовой клетки (на рис. 16-8 помечена цифрой 2), что приводит к многочисленным последствиям: дефектам фагоцитоза, гипогаммаглобулинемии, нейтропении, тромбоцитопении. Характерны низкая

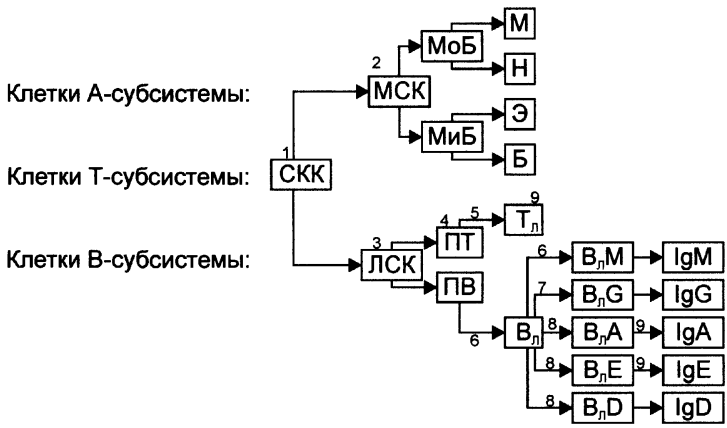


Рис. 16-8. Иммунодефициты, обусловленные блокадой созревания клеток иммунной системы (цифрами обозначены наиболее частые места блокады). Обозначения: 1 — ретикулярная дисгенезия; 2 — моноцитопения, фагоцитарная недостаточность (синдром *Шедьяка–Хигаси*); 3 — агаммаглобулинемия *швейцарского* типа; 4 — синдром *ДиДжорджи*; 5 — синдром *Вискотта–Олдрича*; 6 — болезнь *Брутона* (агаммаглобулинемия); 7 — селективный дефицит IgG; 8 — селективный дефицит IgA, IgE, IgD; 9 — синдром *Луи–Бар*. СКК — стволовая кроветворная клетка; МСК — миелостволовая клетка; ЛСК — лимфостволовая клетка; МоБ — монобласт; МиБ — миелобласт; М — моноцит; Н — нейтрофил; Э — эозинофил; Б — базофил; ПТ — клетка-предшественница Т-лимфоцитов; Тл — Т-лимфоцит; ПВ — клетка-предшественница В-лимфоцитов; $В_л$ — В-лимфоцит; $В_л$M, $В_л$G, $В_л$A, $В_л$E, $В_л$D — соответственно В-лимфоцит, продуцирующий IgM, IgG, IgA, IgE, IgD

активность миелопероксидазы, торможение хемотаксиса, патологические изменения гранул и ядер всех типов лейкоцитов, дефекты гранул с положительной пероксидазной реакцией, цитоплазматические включения, тельца *Дёле*, светлая радужная оболочка, альбинизм, возможна гиперпигментация кожи, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, анемия, изменения в костях, лёгких, сердце, а также психомоторные дефекты и выраженная предрасположенность к инфекциям.

Тяжёлый комбинированный иммунодефицит

В классическом варианте отсутствует как гуморальный (нет АТ), так и клеточный иммунитет (нет Т-клеток и естественных киллеров — NK-клеток); алимфоплазия или лимфопения (относится как к В-лимфоцитам, так и к Т-лимфоцитам). Характерна безусловная восприимчивость к бактериальным, грибковым, протозойным, вирусным инфекциям; введение живых вакцин должно быть исключено; смерть наступает к концу первого года жизни (если не проведена трансплантация костного мозга). Примерно у 70% больных В-лимфоциты присутствуют (в том числе при мутациях генов ИЛ, недостаточности аденозиндезаминазы, синдроме *голых лимфоцитов*). Типы:

- Недостаточность аденозиндезаминазы (КФ 3.5.4.4, три изоформы, дефектные варианты — *102700, 20q12–q13.11, дефект гена *ADA*, известно

не менее 30 аллелей, ℜ, ρ) — причина 50% случаев тяжёлого комбинированного иммунодефицита. Проявления: В- и Т-клеточный иммунодефицит, $CD4^+$-лимфопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатоспленомегалия, повторяющиеся бактериальные, вирусные, грибковые инфекции (преимущественно бронхолёгочные), часты различные дисплазии костного скелета.

- Агаммаглобулинемия *швейцарского* типа (см. статью «Агаммаглобулинемии» в приложении «Справочник терминов»).
- Недостаточность пуриннуклеозид фосфорилазы (см. статью «Недостаточность ферментов» в приложении «Справочник терминов»).
- Дефицит транскобаламина II (*275350, 22q12–q13, дефекты генов *TCN2*, *TC2*, ρ), транспортного белка витамина B_{12}. Проявления: тяжёлая мегалобластная анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, геморрагический диатез, тяжёлая диарея, язвенный стоматит, повторные инфекции, агаммаглобулинемия.
- Синдром *голых лимфоцитов* (#209920, 600005, 600006, 601863, 601861, в том числе дефекты генов *MHC2TA*, *RFX5*, *RFXAP*, *C2TA*, все ρ). Термин применяют по отношению к тяжёлому комбинированному иммунодефициту с отсутствием экспрессии ряда генов МНС класса II (отсутствуют Аг HLA на поверхности лимфоидных клеток). Проявления: упорная диарея, синдром мальабсорбции, кандидоз, бактериальные инфекции, интерстициальная пневмония. Лабораторно: пангипогаммаглобулинемия, отсутствуют стимулируемая Аг пролиферация лимфоцитов и клеточноопосредованная цитотоксичность.
- Сцепленная с хромосомой X форма (#312863, мутации γ-цепи рецептора ИЛ-2, ♂ рецессивное). Слабое развитие лимфоидной ткани, множественного генеза инфекции; нормальное содержание Ig, В- и NK-клеток, уменьшено число $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, слабый их пролиферативный ответ на Аг и митогены.

Вариабельный общий иммунодефицит

Вариабельный общий иммунодефицит (*240500) — иммунодефицит полифакторной этиологии; наблюдают в любом возрасте у лиц обоих полов; общее количество Ig обычно меньше 300 мг%, количество В-лимфоцитов часто в пределах нормы, отсутствуют плазматические клетки; клеточный иммунитет (Т-лимфоцитарный), как правило, не изменён; сопровождается частыми гнойными инфекциями, иногда развиваются аутоиммунные заболевания. Варианты: † С тяжёлой диареей (125890, ℜ): мальабсорбция жиров, витамина B_{12}, ксилозы † Семейная форма (ℜ): при дефиците IgG и IgA увеличено содержание IgM † С центромерной нестабильностью (*242860, хромосомы 1, 2, 9, 16; ρ): дефицит Т- и NK-клеток, уменьшенное содержание IgA, лицевой дисморфизм, постоянные инфекции, отставание в умственном развитии † Сцепленная с хромосомой X гипогаммаглобулинемия с недостаточностью СТГ (*307200), умень-

шено количество В-лимфоцитов, низкорослость, отсроченное наступление пубертатного возраста, высокая восприимчивость к инфекциям.

Синдром *Незелофа*

Незелофа синдром (*242700, ρ, возможно и ℜ) — группа спорадических заболеваний, как правило, неизвестной этиологии, характеризующаяся повторными бактериальными, грибковыми, протозойными и вирусными инфекциями. Наблюдается гипоплазия вилочковой железы, угнетение клеточного (Т-лимфоцитарного) и гуморального (В-лимфоцитарного) иммунитета, хотя содержание Ig может быть в пределах нормы. Синонимы: тимусная алимфоплазия *незелофского* типа, клеточный иммунодефицит с нарушенным синтезом Ig, аплазия тимуса.

Синдром ДиДжорджи

См. статью «Синдром» в приложении «Справочник терминов».

Синдром *Йова*

При синдроме *Йова* (243700, ρ) наблюдается высокий уровень IgE, низкое содержание IgA, кожная гиперчувствительность к Аг *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, эозинофилия, дефекты хемотаксиса лейкоцитов, постоянные стафилококковые инфекции кожи (*холодные* абсцессы, дерматиты), кандидоз кожи и слизистых оболочек, другие инфекции. Примечание: Йов — библейский персонаж. В книге *Йова* (2:7) сказано «Сатана ... поразил Йова язвами от стоп до макушки».

• Другие иммунодефициты: синдром *Вискотта—Олдрича*, атаксия-телеангиэктазия, хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, хронические гранулематозные заболевания, альбинизм, СПИД, агаммаглобулинемии.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Общая тактика

- Лечение определяется типом иммунодефицита.
- При тяжёлой патологии Т-клеток показана трансплантация костного мозга.
- При недостаточности IgG — внутривенное введение растворов, содержащих Ig.
- Не следует вводить живые вакцины больным с иммунодефицитом и членам их семей. При клеточном иммунодефиците противопоказано переливание свежей крови и препаратов крови. Ig и плазму не следует вводить пациентам с избирательной недостаточностью IgA. При тромбоцитопении следует избегать внутримышечных инъекций. Перед хирургическими или стоматологическими вмешательствами обязательно назначение антибиотиков.

Лекарственная терапия

- Практически при всех формах необходимо назначение:
  - † Антибиотиков (для профилактики и немедленного лечения инфекций).
  - † Иммуностимуляторов (например, левамизола, аскорбиновой кислоты, для улучшения функции нейтрофилов).
- При гуморальных и комбинированных иммунодефицитах — заместительная терапия Ig.
- При недостаточности аденозиндезаминазы — заместительная терапия ферментом, конъюгированным с полиэтиленгликолем (Адаген). Проводится также генная терапия (корригированные Т-лимфоциты пациента).

Осложнения иммунодефицитов

- Аутоиммунные заболевания.
- Развитие сывороточной болезни при лечении γ-глобулином.
- Развитие злокачественных новообразований (например, при гипогаммаглобулинемии может развиться тимома).
- Тяжёлые инфекции.
- Реакция «трансплантат против хозяина» (обычно в результате проведения гемотрансфузии у пациентов с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом).

Профилактика

При первичных иммунодефицитах необходимо медико-генетическое консультирование.

Беременность

Возможна трансплацентарная передача ВИЧ и развитие СПИДа у плода.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И СПИД

- **ВИЧ-инфекция** — инфекция, вызываемая вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), поражающими лимфоциты, макрофаги и нервные клетки. Проявляется медленно прогрессирующим иммунодефицитом: от бессимптомного носительства до тяжёлых и смертельных заболеваний.
- **Синдром приобретённого иммунодефицита** (СПИД) — вторичный иммунодефицитный синдром, развивающийся в результате ВИЧ-инфекции. СПИД является одним из наиболее клинически значимых иммунодефицитов. Этот синдром был описан в научной литературе в 1981 г. американскими исследовате-

лями. Однако ретроспективный анализ свидетельствует о том, что СПИД поражал людей и ранее. Первые случаи синдрома официально были зарегистрированы в США, Африке и на Гаити. В последние годы, когда были налажены методы диагностики СПИДа, выяснилось, что каждые 12–14 мес число зарегистрированных случаев синдрома удваивается. Правда, соотношение инфицированных лиц (положительный тест на появление АТ к вирусу СПИД) к заболевшим колеблется от 50:1 до 100:1.

Частота

К 2001 г. число инфицированных достигло 130 млн человек, из них — 35 млн с выраженными проявлениями СПИДа, что выводит проблему на уровень глобальной катастрофы.

Этиология

Возбудители (вирусы иммунодефицита человека [ВИЧ] рода *Retrovirus* подсемейства *Lentivirinae* семейства *Retroviridae*) ВИЧ разрушаются при температуре 56 °С в течение 30 мин, но устойчивы к низким температурам; быстро погибают под действием этанола, эфира, ацетона и дезинфицирующих средств. В крови и других биологических средах при обычных условиях сохраняют жизнеспособность в течение нескольких суток. Известно два типа вируса.

- ВИЧ-1 (HIV-1) — основной возбудитель ВИЧ-инфекции и СПИДа (ранее был известен как HTLV-III или LAV) в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Центральной, Южной и Восточной Африке.
- ВИЧ-2 (HIV-2) — менее вирулентный вирус; редко вызывает типичные проявления СПИДа; основной возбудитель СПИДа в Западной Африке.

Наибольшее распространение СПИД имеет среди четырех групп риска: гомо- и бисексуальных мужчин; наркоманов, вводящих наркотики в/в и пользующихся коллективными шприцами; лиц, которым часто переливают кровь (больные анемиями); детей родителей, больных СПИДом.

Эпидемиология

Источник инфекции — человек в любой стадии инфекционного процесса. Вирус выделяют из крови, спермы, влагалищного секрета, материнского молока (эти жидкости определяют пути передачи вируса), слюны. Пути передачи — половой, парентеральный, трансплацентарный, через материнское молоко.

Группы риска

Гомосексуальные и бисексуальные мужчины (43%), наркоманы, использующие наркотики в/в (31%), гетеросексуалы (10%), реципиенты крови и её компонентов, трансплантируемых органов (2%), больные гемофилией (1%).

Патогенез

- Популяции клеток, поражаемые ВИЧ
  - † ВИЧ поражает активированные $CD4^+$-клетки (моноциты, макрофаги и родственные клетки, экспрессирующие CD4-подобные молекулы), используя молекулу CD4 в качестве рецептора; эти клетки распознают Аг и выполняют функции Т-хелперов/амплификаторов.
  - † Инфицирование возможно при фагоцитозе иммунных комплексов, содержащих ВИЧ и АТ. Заражение моноцитов и макрофагов не сопровождается цитопатическим эффектом, и клетки становятся персистивной системой для возбудителя.
- Резервуары ВИЧ в организме заражённого индивида
  - † Основной резервуар — лимфоидные ткани. Возбудитель репродуцируется постоянно, даже на ранних стадиях.
  - † В ЦНС — микроглия.
  - † Эпителий кишечника.
- Ранняя виремическая стадия
  - † Вирус реплицируется в течение различных промежутков времени в небольших количествах.
  - † Временное уменьшение общего числа $CD4^+$-клеток и возрастание числа циркулирующих ВИЧ-инфицированных $CD4^+$ Т-лимфоцитов.
  - † Циркуляцию ВИЧ в крови выявляют в различные сроки; вирусемия достигает пика к 10–20 сут после заражения и продолжается до появления специфических АТ (до периода сероконверсии).
- Бессимптомная стадия
  - † В течение различных периодов времени (до 10–15 лет) у ВИЧ-инфицированных симптомы болезни отсутствуют. В этот период защитные системы организма эффективно сдерживают репродукцию возбудителя.
  - † Гуморальные реакции — синтез АТ различных типов, не способных оказывать протективный эффект и не предохраняющих от дальнейшего развития инфекции.
  - † Клеточные иммунные реакции способны либо блокировать репродукцию возбудителя, либо предотвращать проявления инфекции. Вероятно, цитотоксические реакции доминируют у ВИЧ-инфицированных с длительным отсутствием клинических проявлений.
- Иммуносупрессия
  - † Уменьшение количества циркулирующих $CD4^+$-клеток.
    - ‡ Уменьшение количества циркулирующих $CD4^+$ Т-клеток создает условия для репликации интегрированного ВИЧ. Репликацию интегрированного

ВИЧ *in vitro* активирует митотическая или антигенная стимуляция инфицированных Т-клеток или сопутствующая герпетическая инфекция.

‡ Возможная причина уменьшения числа Т-клеток — проявление цитопатического эффекта, вызванного репликацией вируса. Заражение Т-клеток *in vitro* не всегда продуктивно; вирусный геном в интегрированном состоянии может оставаться неэкспрессированным в течение долгого периода времени, в то время как число Т-клеток постоянно уменьшается.

‡ Появление вирусных гликопротеинов в мембране заражённых Т-клеток — пусковой механизм для запуска иммунных процессов, направленных против подобных клеток. Механизмы реализации — активация цитотоксических Т-клеток и реакция АТ-зависимой цитотоксичности.

‡ Аккумуляция неинтегрированной вирусной ДНК в цитоплазме инфицированных клеток обусловливает бурную репликацию ВИЧ и гибель клеток.

‡ ВИЧ инфицирует клетки-предшественники в тимусе и костном мозге, что приводит к отсутствию регенерации и уменьшению пула $CD4^+$-лимфоцитов.

‡ Снижение числа $CD4^+$-лимфоцитов сопровождается падением активности TH_1-субпопуляции Т-клеток (однако доказательств того, что возрастает активность клеток TH_2, нет). Дисбаланс между субпопуляциями клеток TH_1 и TH_2 предшествует развитию СПИДа. Уменьшается активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров, что связано с дефицитом хелперов. Ответ В-клеток тоже ослабевает по мере численного сокращения TH_2-субпопуляции.

‡ Дефекты гуморальных реакций на различные Аг обусловлены дефицитом Т-хелперов. В-лимфоциты находятся в состоянии постоянной поликлональной активации.

† Вследствие поликлональной активации и дефекта регуляторных механизмов В-клетки продуцируют АТ к Аг ВИЧ с низкой специфичностью, перекрёстно реагирующие с ядерными, тромбоцитарными и лимфоцитарными аутоантигенами.

• Механизмы, позволяющие ВИЧ избегать действия факторов иммунологического надзора

† Повышенный гуморальный анти-ВИЧ-ответ, ещё более выраженный на фоне СПИДа.

† Интеграция генома ВИЧ в ДНК хозяина при минимальной экспрессии вирусных генов.

† Мутации ВИЧ в эпитопе gp120. ВИЧ мутирует гораздо чаще, чем большинство других вирусов, так как обратная транскриптаза ВИЧ работает с ошибками и лишена корригирующей активности.

† Клеточные иммунные реакции.

Проявления ВИЧ-инфекции и СПИДа

Стадия сероконверсии (виремии)

В течение нескольких недель или месяцев после инфицирования в крови обнаруживают вирус и вирусные Аг при отсутствии специфических АТ в сыворотке, появляющихся у большинства инфицированных ВИЧ-1 через 3–6 мес после заражения. После короткого (2–4 нед) инкубационного периода у 50–90% больных отмечают симптомы, напоминающие инфекционный мононуклеоз или простуду (головная боль, лихорадка, кожная сыпь и лимфаденопатия), спонтанно исчезающие в течение нескольких недель.

Бессимптомная стадия

Больной остаётся сероположительным при отсутствии симптомов либо при их минимальной выраженности (обычно диффузная реактивная лимфаденопатия и головная боль). Пациента без выраженных симптомов обследуют и, если это необходимо, проводят лечение болезней, часто наблюдаемых у ВИЧ-инфицированных (например, сифилис, гепатит В и туберкулёз).

Стадия ранней симптоматики

- О переходе бессимптомной ВИЧ-инфекции в заболевание с неспецифическими симптомами свидетельствуют лихорадка, повышенное ночное потоотделение, слабость, хроническая диарея, рассеянная лимфаденопатия и головная боль при отсутствии какой-либо специфической или оппортунистической инфекции.
- Сопутствующие инфекции: саркома *Капоши*, кандидоз ротовой полости, лейкоплакия слизистой оболочки полости рта (часто бессимптомная), инфекции верхних и нижних дыхательных путей и заболевания периодонта.

Стадия поздней симптоматики

- При прогрессирующем уменьшении $CD4^+$-клеток возрастает риск развития оппортунистических инфекций. Основное их проявление — пневмоцистная пневмония (заболеваемость возрастает при уменьшении числа $CD4^+$-лимфоцитов ниже 200/мм^3) и токсоплазмоз с частым поражением головного мозга.
- При падении числа $CD4^+$-клеток ниже 100/мм^3 возрастает частота инфицирования *Mycobacterium avium-intracellulare*, цитомегаловирусом; часто отмечают кандидозы пищевода, криптококковые пневмонии, менингиты, рецидивирующие герпетические инфекции на фоне общего истощения. Высвобождение α-фактора некроза опухолей (кахектина) вносит свой вклад в *синдром истощения* (известен как *болезнь худобы* в Африке), характерный для прогрессирующего СПИДа.

Стадия прогрессирования заболевания

- Сокращение числа $CD4^+$-лимфоцитов до 50/мм^3 и ниже приводит к полной дисфункции иммунной системы и развитию оппортунистических инфекций.
- Оппортунистические инфекции, ассоциированные со СПИДом † Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* † Хронический криптоспоридиоз или изоспо-

риоз, вызывающие трудноизлечимую диарею † Токсоплазмоз † Внекишечный стронгилоидоз † Кандидозы полости рта, пищевода, бронхов и лёгких † Криптококкоз † Гистоплазмоз † Инфекции, вызванные атипичными микобактериями, например *Mycobacterium avium-intracellulare* † Лёгочный и внелёгочный туберкулёз (часто устойчивый к терапии) † Генерализованная цитомегаловирусная инфекция (может поражать глазные оболочки и вызывать слепоту) † Генерализованная инфекция вирусом простого герпеса † Генерализованные проявления опоясывающего лишая † Рецидивирующая сальмонеллёзная бактериемия † Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия † Инвазивный нокардиоз.

Стадия СПИДа

- На развитие СПИДа указывают оппортунистические инфекции и прогрессирующий синдром истощения у взрослых или задержка развития у подростков.
- Наиболее часто у детей и подростков со СПИДом выявляют необычно частые инфекции, не рассматриваемые как оппортунистические, например, рецидивирующие бактериальные пневмонии или туберкулёз лёгких.
- Специфичными признаны некоторые неопластические заболевания, например, саркома *Капоши* и др.
- Неврологические заболевания и психические расстройства (деменция; значительная задержка роста и нарушения развития у детей).
- Лимфоцитарные интерстициальные пневмониты у подростков и детей.

Принципы терапии

Общая тактика

- Сбор максимально полной информации о прошлых заболеваниях и результатах их лечения.
- Тщательный осмотр пациента по органам и системам. Обращают внимание на лихорадку неясного генеза, продолжительную диарею, снижение массы тела, аденопатию, язвы в ротовой полости, дисфагию, кашель, учащение дыхания, одышку при нагрузке, кожные высыпания, синуситы.
- Частоту обследований определяют по клинической картине, психическому статусу больного, необходимости в контроле над функцией иммунной системы и развитием побочных эффектов лекарственных средств.
- При последующих обследованиях выполняют полное и тщательное физикальное исследование всех систем органов.
- Определение содержания Т-хелперов проводят в зависимости от стадии заболевания каждые 3–6 мес.
- Активность репродукции возбудителя определяют при помощи полимеразной цепной реакции.

• У ВИЧ-инфицированных женщин отмечают повышенный риск развития рака шейки матки. В связи с этим необходимо выполнять мазки по *Папаниколау* каждые 6 мес или чаще.

Этиотропное лечение

• Назначают одновременно не менее 2 препаратов для предупреждения быстрого развития резистентности к ним.

• Применяют:

† Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (Зидовудин, Зальцитабин, Диданозин).

† Ингибиторы протеаз (наиболее эффективны в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы): Саквиновир, Индинавир.

† Ингибиторы сборки и созревания дочерних популяций (например, α-интерферон).

Профилактика оппортунистических инфекций

• Пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii.* Проводится у всех пациентов с пневмоцистозами в анамнезе; с содержанием CD4+-клеток <200/мм^3 (у взрослых) или при лихорадке неясного генеза и кандидозе.

† Назначают препарат выбора — ко-тримоксазол (по 18,75–25 мг/кг сульфаметоксозола, 3,75–5 мг/кг триметоприма каждые 6 ч). При сочетании с зидовудином необходимо регулярное исследование крови.

† При непереносимости или резистентности к ко-тримоксазолу вводят дапсон (диафенилсульфон) внутрь или пентамидин (ингаляции).

• Пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae.* Используют пневмококковую вакцину (пневмо 23) каждые 5 лет.

• Гриппозной инфекции, вызванной вирусами типа А и В. Ежегодно вакцинируют против гриппа.

• Криптококковый менингит. Применяют амфотерицин В для лечения активной формы заболевания, флуконазол для первичной профилактики или предотвращения рецидивов.

• Церебральный токсоплазмоз. Назначают пириметамин (хлоридин) и сульфадиазин (или клиндамицин); ко-тримоксазол для первичной профилактики.

• Микобактериальная инфекция † Инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis*, — изониазид ежедневно в течение 1 года † Инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, — рифампицин (у пациентов с симптомами СПИДа или при снижении содержания CD4$^+$-клеток <200/мм^3).

• Цитомегаловирусный хориоретинит — ганцикловир.

• Бактериальные и вирусные суперинфекции у детей — иммуноглобулин 1 р/мес в/в (инфицированным детям, не получающим этиотропную терапию).

Патологическая толерантность

Иммунологическая толерантность — состояние, характеризующееся «терпимостью» иммунной системы по отношению к чужеродным для неё Аг. Иммунологическую толерантность подразделяют на физиологическую, патологическую и искусственную.

Физиологическая толерантность

Физиологическая толерантность подразумевает «терпимость» системы ИБН к собственным Аг.

Основные механизмы развития физиологической толерантности приведены на рис. 16-9.

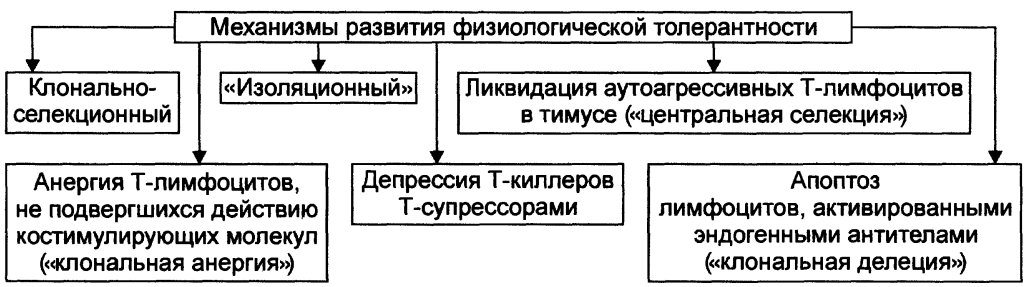


Рис. 16-9. Механизмы развития физиологической толерантности.

- Элиминация в антенатальном периоде (когда иммунная система ещё недостаточно созрела) тех клонов лимфоцитов, которые подверглись антигенной перегрузке — массированному воздействию собственных Аг. Это положение выдвинули М. Бернет и Ф. Феннер в сформулированной ими клонально-селекционной гипотезе. В лабораторных условиях этот феномен воспроизводится путём подсадки эмбриону и плоду животного ткани или органа другого животного того же вида (аллотрансплантата). Повторная трансплантация взрослому животному такого же трансплантата не приводит к его отторжению — развивается толерантность к нему. Таких животных (в организме которых имеется генетически и антигенно чужеродная ткань или орган), называют химерами. Подобный химеризм развивается и у двуяйцевых близнецов, которые во время пренатального периода обмениваются разногруппной кровью. Во взрослом состоянии им можно беспрепятственно переливать кровь обеих групп.
- Изоляция Аг ряда органов от контакта с иммуноцитами структурно-физиологическими барьерами. К таким органам относятся мозг, глаза, семенники, щитовидная железа, которые отделены от внутренней среды организма гемато-тканевыми барьерами (гемато-энцефалическим, гемато-офтальмическим, гемато-тиреоидным). Эту разновидность толерантности называют изоляционной.

- Подавление пролиферации и дифференцировки аутоагрессивных (действующих против собственных клеток) Т-лимфоцитов в центральном органе иммунной системы — тимусе. Этот феномен называют центральной селекцией и ликвидацией аутоцитотоксических лимфоцитов.
- Гибель (апоптоз) клонов лимфоцитов, активирующихся аутоантигенами. В такой ситуации Т-лимфоциты, реагирующие на Аг собственного организма, экспрессируют Fas-рецепторы, на которые действуют Fas-лиганды нормальных клеток, что активирует программу апоптоза.
- Депрессия цитотоксических лимфоцитов Т-супрессорами.
- Анергия Т-лимфоцитов, не активированных костимуляторами.

Патологическая толерантность

В этом случае речь идет о «терпимости» системой ИБН чужеродных Аг, чаще всего — бактерий, вирусов, паразитов, клеток злокачественных опухолей или трансплантата.

Основные механизмы патологической толерантности приведены на рис. 16-10.

- Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты.
- Чрезмерное повышение активности Т-супрессоров. Последнее характеризуется торможением созревания эффекторных клеток иммунной системы: Т-киллеров, естественных киллеров, плазматических клеток.
- Ингибирование или блокада цитотоксических реакций клеточного иммунитета на соответствующий Аг (чаще всего клеток опухоли, трансплантата или вируссодержащих клеток) в результате «экранирования» антигенов антителами.
- Перегрузка иммуноцитов избытком образующихся в организме или вводимых в него извне чужеродных Аг. Это может наблюдаться при синтезе аномальных белков в печени, амилоидозе, денатурации белковых молекул при массированных ожогах, введении большого количества белоксодержащих растворов (цельной крови, плазмы).
- Гибель цитотоксических Т-лимфоцитов с развитием Т-клеточного иммунодефицита. Это наблюдается при экспрессии другими клетками (например, опухолевыми) Fas-лигандов. Последние, взаимодействуя с Fas-рецепторами цитотоксических Т-лимфоцитов, активируют программу их апоптоза.

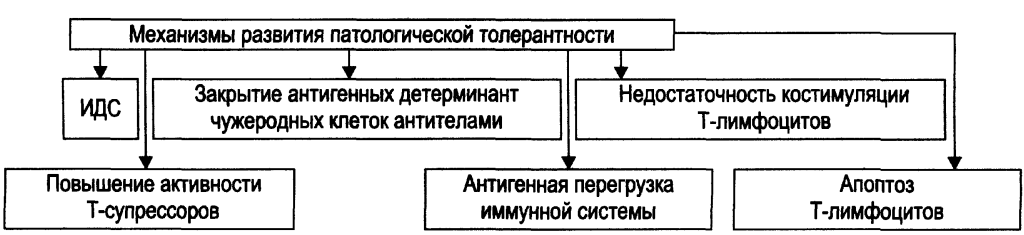


Рис. 16-10. Механизмы развития патологической толерантности. ИДС — иммунодефицитные состояния.

Искусственная толерантность

Индуцированную (искусственную, медицинскую) толерантность воспроизводят при помощи воздействий, подавляющих активность иммунной системы. Обычно с этой целью применяют ионизирующее излучение, высокие дозы цитостатиков и иммунодепресантов. Для создания состояния искусственной толерантности применяют также специальные (непроницаемые для иммуноцитов) камеры, имплантируемые под кожу, слизистую оболочку, в мышцы или полости тела. В камеру помещают гомогенат или фрагменты чужеродной ткани (например, эндокринной железы для устранения недостатка эндогенного гормона). Такую разновидность толерантности называют изоляционной.

Состояние индуцированной толерантности применяют для повышения успеха трансплантации органов и тканей, лечения аллергии, болезней иммунной аутоагрессии, эндокринной недостаточности и некоторых других состояний.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Реакция «трансплантат против хозяина» развивается при трансплантации реципиенту («хозяину») тканей донора, содержащих иммуноциты (например, костного мозга, селезёнки, лейкоцитарной массы).

Условия развития реакций «трансплантат против хозяина»

- Генетическая чужеродность донора и реципиента.
- Наличие в трансплантате большого числа лимфоцитов.
- Неспособность реципиента уничтожить или отторгнуть этот трансплантат.

Проявления

Реакция «трансплантат против хозяина» характеризуется поражением иммунной системы реципиента и развитием в связи с этим иммунодефицита. Помимо иммунной системы, всегда повреждаются и другие органы: кожа, мышцы, ЖКТ, печень, почки.

Поражения указанных органов и тканей проявляются некротическими и дистрофическими изменениями, развитием недостаточности их функций, лимфопенией, анемией, тромбоцитопенией, диспептическими расстройствами (тошнотой, рвотой, диареей), увеличением печени.

- У взрослых описанное состояние называют гомологичной или трансплантационной болезнью.
- У детей развивается рант-болезнь — болезнь малого роста (от англ. *runt*, наименьшая особь). Последнее связано с нарушением физического развития ре-

бёнка, полиорганной недостаточностью, склонностью к развитию инфекционных болезней и новообразований.

Аллергические реакции

Обеспечение антигенной однородности и индивидуальности организма является главной задачей системы ИБН. При обнаружении носителя чужеродной антигенной информации (вируса, бактерии, паразита, опухолевой клетки, аномального белка и др.) иммунная система, как правило, обеспечивает его нейтрализацию, деструкцию и удаление из организма.

Иммунные реакции не всегда протекают по этой схеме. Нередко в ходе их реализации одновременно повреждаются и разрушаются собственные клетки и неклеточные структуры. Это сопровождается расстройством функций многих тканей, органов и их физиологических систем. Такой тип иммунных реакций получил название реакций изменённой, аномально повышенной чувствительности (гиперчувствительности). Австрийский патолог фон Пирке в 1906 г. предложил для обозначения этих реакций термин «аллергия».

Аллергия — патологическая форма иммуногенной реактивности. Формируется, как правило, в результате повторного контакта клеток иммунной системы с чужеродным Аг. Сопровождается изменением (обычно — повышением) чувствительности к данному Аг. Характеризуется обнаружением и часто (но не всегда!) деструкцией и элиминацией чужеродного Аг, а также повреждением собственных структур организма, снижением его адаптивных возможностей и нарушениями его жизнедеятельности.

Общие признаки аллергии

Аллергия является аномальной формой иммунной реактивности организма. В отличие от её физиологической формы — иммунитета, аллергическим реакциям свойственны, помимо прочих, четыре обязательных признака.

- Повреждение, наряду с чужеродными, собственных структур организма.
- Неадекватность реакции на Аг:
  - † По выраженности: как правило, гиперергический ответ (реакции гиперчувствительности).
  - † По масштабу: обычно генерализация реакции или тенденция к ней.
- Развитие, помимо собственно аллергической реакции, других — неиммунных расстройств в организме.
- Снижение адаптивных возможностей организма в целом.

При аллергических реакциях нередко (хотя и не всегда!) достигается и биологически полезный результат. Он заключается в обнаружении, локализации (фик-

сации), деструкции и удалении из организма причины аллергии — Аг. В отдельных случаях (например, после купирования анафилактического шока, спонтанного или в результате лечения) организм становится иммунным к вызвавшему шок Аг. Иначе говоря, при аллергической, как и при нормальной иммунной реакции, достигается та же цель — поддержание антигенной индивидуальности и однородности организма путём удаления из него чужеродных структур.

Распространённость

- Аллергия выявляется у 10—20% населения. Наиболее часто среди аллергических болезней встречаются поллинозы (аллергические реакции на пыльцу растений, трав, деревьев и цветов), бронхиальная астма, контактная аллергия, анафилактические реакции.
- Заболеваемость различными формами аллергии прогрессирующе возрастает: аллергические болезни уступают лидерство только сердечно-сосудистым, онкологическим и инфекционным болезням. В значительной мере это вызвано широким, нередко необоснованным, применением ЛС, бытовых химических средств, вакцинацией, использованием некачественных косметических средств, синтетических тканей, пестицидов и гербицидов.

ЭТИОЛОГИЯ

Причина аллергических реакций: Аг — агенты белковой или небелковой (гаптены) природы, называемые в данном случае аллергенами.

Аллерген — вещество экзо- или эндогенного происхождения, вызывающее образование АТ, сенсибилизированных лимфоцитов и медиаторов аллергии, повреждающих как аллергены и их носителей, так и собственные структуры организма.

Виды аллергенов

Аллергены попадают в организм извне (экзогенные) или образуются в нём самом (эндогенные).

- Экзогенные аллергены

  Аллергены этой группы являются наиболее частой причиной реакций гиперчувствительности. К ним относятся: продукты питания (молоко, шоколад, яйца, фрукты, овощи, приправы и т.д.), ЛС (антибиотики, барбитураты, наркотики, сульфаниламиды, новокаин и многие др.), вакцины, пыльца растений, трав, деревьев, кустарников, цветов, компоненты пыли (неорганические — микроскопические соединения кремнезёма, металлов, различные соли, глинозём, органические — живые и неживые микробы,

клещи, грибы, насекомые и их фрагменты; чешуйки кожи; частицы перьев, волос, шерсти, синтетических тканей, пластмасс и т.п.), синтетические соединения различного происхождения (косметические и моющие средства, пестициды и гербициды, красители, удобрения и т.п.).

Экзогенные аллергены проникают в организм одним или несколькими путями: через ЖКТ, дыхательные пути, кожу и слизистые, кровь, лимфу, ликвор, плаценту.

- Эндогенные аллергены

Эта разновидность Аг — белок или белоксодержащие соединения, являющиеся компонентами клеток, неклеточных структур или биологических жидкостей. Наиболее часто это происходит в результате денатурации белковых молекул и при их соединении с молекулами других веществ эндо- или экзогенного происхождения.

Условия развития аллергической реакции

Важными условиями развития аллергической реакции являются свойства аллергена и особенности реактивности организма.

- Свойства аллергена (как и вообще Аг) определяются его молекулярной массой, химической гетерогенностью, генетической чужеродностью, дозой, путями попадания в организм и т.д.
- Состояние реактивности организма во многом определяет возможность возникновения аллергии, особенности её течения (форму, распространённость, интенсивность) и исходы. Важное значение имеют наследственная предрасположенность индивида к аллергическим реакциям. Она значительно выше у людей, в родословной которых имелись лица, страдавшие какой-либо формой аллергии.

ВИДЫ АЛЛЕРГИИ

Существует несколько классификаций аллергий, в основу которых положены различные критерии. Наиболее обоснованными, значимыми и информативными являются критерии, основанные на особенностях патогенеза реакций гиперчувствительности (классификация Джелла и Кумбса), характера аллергенов, происхождении аллергизирующих АТ или сенсибилизированных лимфоцитов и времени развития клинических проявлений после воздействия разрешающего агента.

Виды гиперчувствительности

Широко принятая классификация *Джелла* и *Кумбса* подразделяет гиперчувствительность на четыре основных типа (в зависимости от механизмов, участвующих в их реализации). Многие иммунопатологические процессы опосредованы комбинацией нескольких реакций гиперчувствительности.

Природа сенсибилизирующего и разрешающего аллергенов

- **Специфическая аллергия**. В большинстве случаев клинически выраженную аллергическую реакцию вызывает повторное попадание в организм или образование в нём того же аллергена (его называют разрешающим), который при первом воздействии сенсибилизировал этот организм (т.е. обусловил выработку специфических АТ и Т-лимфоцитов). Такую аллергию называют специфической.

- **Неспецифическая аллергия**. Нередко развиваются так называемые неспецифические аллергические реакции.

  † **Параллергия**. Когда белковые аллергены (как сенсибилизирующий, так и разрешающий) имеют близкую, но не идентичную структуру, развиваются параллергические реакции (например, при проведении массовых вакцинаций от различных болезней с небольшими промежутками времени между ними).

  † **Гетероаллергия**. Другой вариант неспецифической аллергии — гетероаллергия. Она возникает в тех случаях, когда разрешающим агентом является какое-либо неантигенное воздействие — охлаждение, перегревание, интоксикация, облучение организма и т.п. Примером гетероаллергии может служить развитие острого диффузного гломерулонефрита или периодическое обострение хронического после воздействия на пациента какого-либо из указанных выше факторов. Непосредственным разрешающим агентом в подобных случаях является, очевидно, не само охлаждение, интоксикация или облучение, а те вещества (аллергены), которые образуются в организме под влиянием указанных факторов.

Генез аллергизирующих АТ или сенсибилизированных лимфоцитов

Активная аллергия. В большинстве случаев аллергическая реакция формируется в организме активно, т.е. в ответ на внедрение в него или образование в организме аллергена. Такую разновидность аллергии называют активной.

Пассивная аллергия. Если развитие аллергической реакции является результатом попадания в организм крови или её компонентов, содержащих аллергические АТ (например, при переливании крови или плазмы крови), либо лимфоцитов из ранее аллергизированного организма, то такую реакцию называют пассивной, перенесённой, трансплантированной.

Сроки развития клинических проявлений

В зависимости от времени начала клинических проявлений аллергии после действия на сенсибилизированный организм разрешающего Аг аллергические реакции подразделяют на немедленные, отсроченные и замедленные.

- Аллергическая реакция немедленного типа клинически проявляется сразу или через несколько минут после контакта организма с аллергеном (на-

пример, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, анафилактический шок, атопическая форма бронхиальной астмы).

- Аллергическая реакция отсроченного (позднего) типа выявляются через несколько часов (но, как правило, не позднее первых 5–6 ч.) после контакта с разрешающим Аг (например, гемолитические анемии, тромбоцитопении или лейкопении аллергического генеза; отдельные разновидности сывороточной болезни).
- Аллергическая реакция замедленного типа регистрируется обычно через несколько часов или суток (чаще через 1–2 сут) после разрешающего воздействия аллергена на сенсибилизированный организм (например, туберкулиновая, бруцеллиновая, сифилитическая реакции; контактный дерматит).

Рассмотренные выше критерии классификации аллергических реакций, с одной стороны, не являются абсолютными (одна и та же реакция может быть охарактеризована с позиций различных критериев), а с другой стороны, рамки названных критериев не являются жёсткими. Так, если характеризовать атопическую форму бронхиальной астмы, то по ведущему звену патогенеза она относится к типу I реакций гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу). Однако в её патогенезе имеются звенья, характерные для реакций гиперчувствительности типов III и IV; по идентичности сенсибилизирующего и разрешающего аллергена атопическая форма бронхиальной астмы является специфической реакцией, но отдельные приступы астмы могут возникать и после охлаждения (что характерно для гетероаллергии); по происхождению сенсибилизирующих АТ эта форма бронхиальной астмы — активная, хотя при повторном переливании крови у реципиента могут появиться приступы удушья и под влиянием того же Аг, который вызвал астму у донора (что свидетельствует о пассивном генезе астмы у реципиента); по времени начала приступа бронхиальной астмы она, как правило, относится к аллергическим реакциям немедленного типа, но у некоторых больных отмечается отсроченное начало приступа — через 60–80 мин. Следовательно, в реальной клинической ситуации та или иная разновидность аллергической реакции у конкретного пациента должна быть охарактеризована по максимуму критериев и признаков.

СТАДИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

В динамике любой аллергической реакции можно выделить три последовательно развивающиеся стадии: иммуногенную, патобиохимическую и клинических проявлений.

Иммуногенная стадия

Иммуногенная стадия (сенсибилизации, первичного контакта) заключается в развитии нескольких последовательных и взаимосвязанных явлений.

- Обнаружение аллергена (Аг) иммунокомпетентными клетками.

- Процессинг Аг антигенпредставляющими клетками и передача информации о нём или о части Аг лимфоцитам (презентация).
- Синтез плазматическими клетками аллергических пулов Ig и/или пролиферация сенсибилизированных лимфоцитов.
- Образование клеток иммунной памяти.
- Фиксации Ig и сенсибилизированных лимфоцитов преимущественно в регионе локализации сенсибилизирующего аллергена и предстоящей аллергической реакции (при развитии её местной формы), либо в биологических жидкостях — крови, лимфе, ликворе (при её генерализованной форме).

Клинически состояние сенсибилизации практически не проявляется. Оно может длиться несколько дней, месяцев и даже лет. Вместе с тем можно обнаружить отклонения от нормы реактивных свойств сенсибилизированных органов, активности некоторых ферментов, концентрации Ig, числа отдельных пулов иммуноцитов и другие изменения в организме.

С этой целью проводят специальные аллергические пробы, например, путём нанесения на кожу предполагаемого аллергена. При сенсибилизации организма этим аллергеном в зоне его аппликации на коже развивается характерная реакция (покраснение, отёк, сопровождающиеся зудом, болезненностью и другими признаками). При невозможности или опасности для здоровья пациента аллергические пробы выполняют *in vitro* с использованием предполагаемых аллергенов и крови пациента или его лейкоцитов.

Патобиохимическая стадия

Патобиохимическая (биохимических реакций) стадия развивается при повторном попадании в организм или образовании в нём того же Аг, которым он был сенсибилизирован. При этом образуются комплексы аллергена со специфическими АТ и/или сенсибилизированными лимфоцитами. В ряде реакций в этот комплекс включаются и факторы системы комплемента.

- Иммунные комплексы фиксируются в местах наибольшей концентрации аллергена и АТ (при местных аллергических реакциях, например — феномене *Артюса*) либо в биологических жидкостях (при генерализованной аллергии, например — анафилактическом шоке или сывороточной болезни).
- Под действием указанных комплексов в различных клетках образуются, активируются и высвобождаются БАВ различного спектра действия — медиаторы аллергии. При каждом типе аллергической реакции набор медиаторов аллергии иной.
- Медиаторы аллергии обусловливают как дальнейшее развитие аллергической реакции (её динамику, специфику, выраженность, длительность), так и формирование характерных для неё общих и местных признаков. Под действием иммунных комплексов, медиаторов аллергии и вторичных мета-

болитов, образующихся в клетках, тканях и органах — мишенях — развиваются характерные для отдельных форм аллергических реакций физико-химические и функциональные изменения.

Стадия клинических проявлений

Стадия клинических проявлений (аллергических реакций, патофизиологическая) характеризуется развитием как местных патологических процессов (в клетках-мишенях и тканях-мишенях), так и генерализованными расстройствами жизнедеятельности организма.

- Патологические процессы местного характера. Они состоят в развитии различных видов дистрофий, воспаления, повышения проницаемости сосудистых стенок, расстройствах регионарного кровообращения, капилляротрофической недостаточности, гипоксии, тромбоза микрососудов, отёка тканей.
- Расстройства жизнедеятельности организма в целом. Так, при аллергической бронхиальной астме развивается дыхательная недостаточность, при аллергическом постинфарктном миокарде (синдроме *Дресслера*) — сердечная недостаточность, диффузном гломерулонефрите — почечная недостаточность, тиреоидите *Хасимото* — недостаточность гормонов щитовидной железы, при аллергическом энтероколите — нарушение всасывания продуктов питания (синдромы мальабсорбции) и т.д.

ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

В 1964 г. Джелл и Кумбс предложили классификацию, выделяющую четыре типа реакций гиперчувствительности, в основе которых лежат различия в иммунологических механизмах клинических проявлений реакций гиперчувствительности. Принадлежность к тому или иному типу определяется локализацией и классом АТ, взаимодействующих с Аг с последующей активацией эффекторных клеток и повреждением тканей.

- Первый (I) тип — *реакции гиперчувствительности немедленного типа, или реагиновые реакции* — опосредован АТ класса IgE. Взаимодействие аллергена с фиксированными на поверхности тучных клеток или базофилов IgE-АТ приводит к активации клеток, сопровождающейся высвобождением депонированных и новообразованных медиаторов.
- При втором (II) типе, определённом как *цитотоксическое повреждение*, образующиеся IgG- или IgM-АТ направлены против Аг, находящихся на клетках собственных тканей индивидуума. Связывание АТ с Аг на клеточной поверхности приводит к активации комплемента. Повреждающее действие мембраноатакующего комплекса дополняют привлекаемые лейкоциты. Кроме того, в процесс могут вовлекаться цитотоксические Т-лимфоциты с Fc-рецепторами для IgG. Связываясь с IgG, они участвуют в формировании АТ-зависимой клеточной цитотоксичности.

- К третьему (III) типу относят *болезни иммунных комплексов*, когда образуются комплексы Аг с IgG- и IgM-АТ, имеющие критические размеры. Не удаляемые из кровотока комплексы задерживаются в капиллярах тканей организма, где активируют систему комплемента, вызывая приток лейкоцитов, активацию и внеклеточное высвобождение ферментов, повреждающих ткани, в которых фиксирован иммунный комплекс.
- Четвёртый (IV) тип реакций — *гиперчувствительность замедленного типа.* Контакт Аг с Аг-специфическими рецепторами на Th1-клетках приводит к клональному увеличению этой популяции лимфоцитов и их активации с выделением воспалительных лимфокинов.

Ниже приводится характеристика основных типов аллергии (реакций гиперчувствительности) в соответствии с патогенетическим принципом их классификации по Джеллу и Кумбсу.

Аллергические реакции типа I

При развитии реакций гиперчувствительности типа I (реакции немедленного типа, атопические, реагиновые, анафилактические) происходит взаимодействие Аг с АТ (IgE), приводящее к высвобождению БАВ (главным образом, гистамина) из тучных клеток и базофилов.

Причиной аллергических реакций типа I чаще всего являются экзогенные агенты (компоненты пыльцы растений, трав, цветов, деревьев, животные и растительные белки, некоторые ЛС, органические и неорганические химические вещества).

Примеры реакций типа I — поллинозы, экзогенная (приобретённая) бронхиальная астма, анафилактический шок. К этому же типу относятся псевдоаллергические реакции (в том числе идиосинкразия).

Патогенез реакций этого типа приведён на рис. 16-11.

Стадия сенсибилизации

На начальных стадиях сенсибилизации осуществляется взаимодействие Аг (аллергена) с иммунокомпетентными клетками в виде процессинга и презентации Аг, формирования специфичных по отношению к Аг клонов плазматических клеток, синтезирующих IgE и IgG (у человека, по-видимому G_4), Эти АТ фиксируются на клетках-мишенях первого порядка (преимущественно тучных клетках), имеющих большое число высокоаффинных рецепторов к ним.

Именно на этом этапе организм становится сенсибилизированным к данному аллергену.

Патобиохимическая стадия

При повторном попадании аллергена в организм происходит его взаимодействие с фиксированными на поверхности клеток-мишеней первого порядка (тучных клеток и базофильных лейкоцитов) молекулами IgE, что сопровождается немедленным выбросом содержимого гранул этих клеток в межклеточное

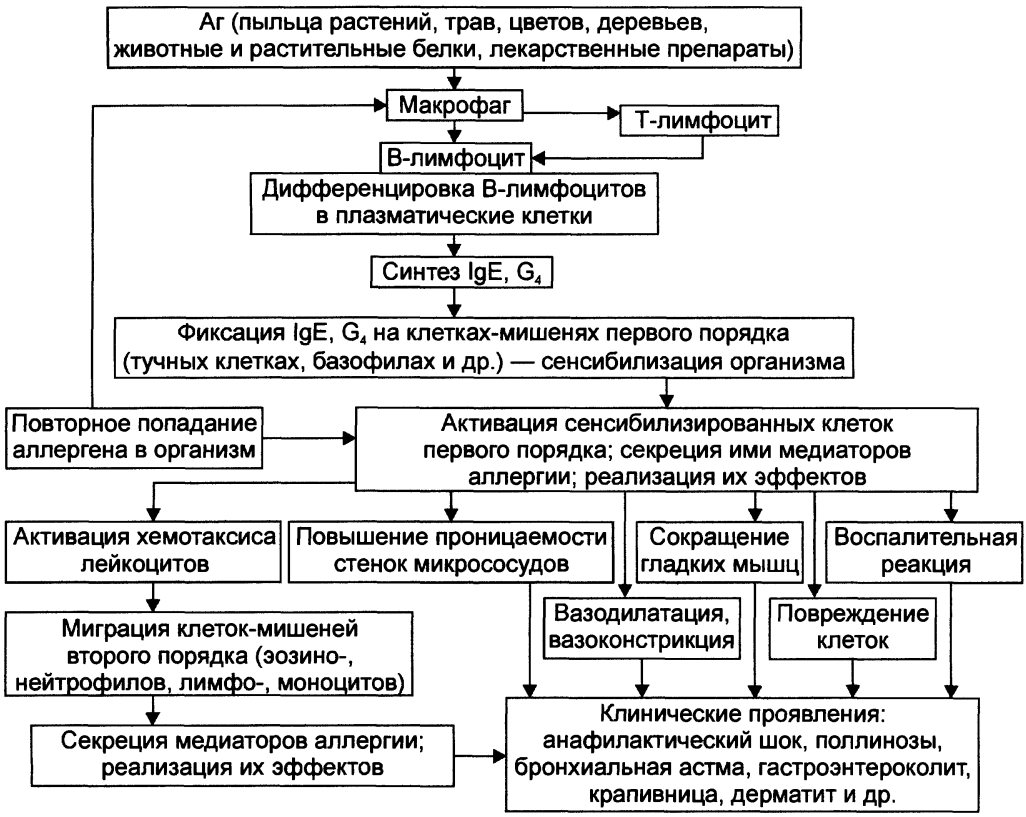


Рис. 16-11. Патогенез аллергических реакций типа I.

пространство (дегрануляция). Дегрануляция тучных клеток и базофилов, как минимум, имеет два важных последствия:

во-первых, во внутреннюю среду организма попадает большое количество разнообразных БАВ, оказывающих самые различные эффекты на разные эффекторные клетки (в особенности на сократительные и секреторные);

во-вторых, многие БАВ, высвободившиеся при дегрануляции клеток-мишеней первого порядка, активируют клетки-мишени второго порядка (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, тромбоциты, моноциты и макрофаги), их которых в свою очередь секретируются различные БАВ.

БАВ, выделившиеся из клеток–мишеней первого и второго порядков, называют медиаторами аллергии. При участии медиаторов аллергии осуществляется каскад многочисленных эффектов, совокупность которых и реализует реакцию гиперчувствительности типа I (табл. 16–6).

Секреция клетками медиаторов аллергии и реализация их эффектов обусловливает:

- повышение проницаемости стенок микрососудов и развитие отёка тканей,
- нарушения кровообращения,

Таблица 16-6. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа I и их эффекты

Хемотаксический эффект:	**Повышение тонуса ГМК:**
ECF	гистамин, серотонин
NCF	лейкотриены B_4, C_4, D_4,
ФНОα	$ПгF_{2\alpha}$, D_4
лейкотриен B_4	тромбоксан A_2
кинины	кинины
Повышение проницаемости сосудов:	**Регуляция межклеточных взаимодействий:**
гистамин	ФНОα
серотонин	ИЛ (1, 2, 3, 4, 5, 6)
$ПгF2_α$	GM-CSF
лейкотриены C_4, D_4	γ-ИФН, хемокины
Изменение тонуса стенок сосудов:	**Цитотоксическое/цитолитическое действие:**
аденозин	гидролазы, арилсульфатаза
гистамин	ФНОα
серотонин	активные формы кислорода
Пг E_2, I_2, D_2	свободные радикалы, липопероксидные соединения
кинины	

Примечание. ECF — фактор хемотаксиса эозинофилов, NCF — фактор хемотаксиса нейтрофилов, GM-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов.

- сужение просвета бронхиол, спазм кишечника,
- гиперсекрецию слизи,
- прямое повреждение клеток и неклеточных структур.

Стадия клинических проявлений

Определённая комбинация указанных выше и других эффектов и создаёт своеобразие клинической картины отдельных форм аллергии. Чаще всего по описанному механизму развиваются поллинозы, аллергические формы бронхиальной астмы, аллергические конъюнктивит, дерматит, гастроэнтероколит, а также анафилактический шок.

Псевдоаллергические реакции

Сходные с описанными выше патобиохимические изменения при аллергических реакциях типа I наблюдаются и при так называемых псевдоаллергических реакциях. Последние развиваются после энтерального или парентерального попадания в организм различных агентов: продуктов питания (шоколада, яичного белка, рыбы, молока, цитрусовых, некоторых ягод и др.), ЛС, гербицидов, пестицидов и др. Одна из таких форм патологически повышенной чувствительности (часто наследуемая как предрасположенность) к отдельным продуктам питания и ЛС получила специальное название «идиосинкразия».

- Важной особенностью псевдоаллергических реакций является их развитие без видимого периода сенсибилизации. Существенно также, что они чаще выявляются у пациентов либо с тотальной печёночной недостаточностью

(перенесших вирусные гепатиты, малярию; подвергавшихся хроническим воздействиям гепатотропных ядов), либо с избирательно нарушенной функцией печени по инактивации биогенных аминов (в частности, гистамина) и других вазоактивных веществ.

- Быстрое и значительное нарастание содержания этих веществ в крови после внедрения в организм и приводит к проявлениям псевдоаллергических реакций: крапивницы, высыпаний различного вида, локального зуда, покраснения кожи, отёка *Квинке*, диареи, приступов удушья и даже состояний, напоминающих анафилактический шок.

Аллергические реакции типа II

При реакциях гиперчувствительности типа II АТ (обычно IgG или IgM) связываются с Аг на поверхности клеток. Это приводит к фагоцитозу, активации клеток-киллеров или опосредованному системой комплемента лизису клеток. Клинические примеры включают поражения крови (иммунные цитопении), поражения лёгких и почек при синдроме *Гудпасчера*, острое отторжение трансплантата, гемолитическую болезнь новорождённых.

Прототипом аллергии типа II является цитотоксические (цитолитические) реакции иммунной системы, направленные на уничтожение отдельных чужеродных клеток — микробных, грибковых, опухолевых, вирусинфицированных, трансплантированных. Однако, в отличие от них, при аллергических реакциях типа II, во-первых, повреждаются собственные клетки организма; во-вторых, в связи с образованием избытка цитотропных медиаторов аллергии это повреждение клеток нередко приобретает генерализованный характер (рис. 16-12).

Причины

Причиной аллергических реакций типа II наиболее часто являются химические вещества со сравнительно небольшой молекулярной массой (в том числе ЛС, содержащие золото, цинк, никель, медь, а также сульфаниламиды, антибиотики и гипотензивные средства) и гидролитические ферменты, в избытке накапливающиеся в межклеточной жидкости (например, ферменты лизосом клеток или микроорганизмов при их массированном разрушении), а также активные формы кислорода, свободные радикалы, перекиси органических и неорганических веществ.

Указанные (и вполне вероятно другие) агенты обусловливают единый общий результат — они изменяют антигенный профиль отдельных клеток и неклеточных структур. В результате образуются две категории аллергенов.

- Изменённые белковые компоненты клеточной мембраны (клеток крови, почек, печени, сердца, мозга, селезёнки. эндокринных желёз и др.).
- Изменённые неклеточные антигенные структуры (например, печени, миелина, базальной мембраны клубочков почек, коллагена и др.). Вовлечение в аллергические реакции неклеточных структур сопровождается повреждением и нередко лизисом близлежащих клеток.

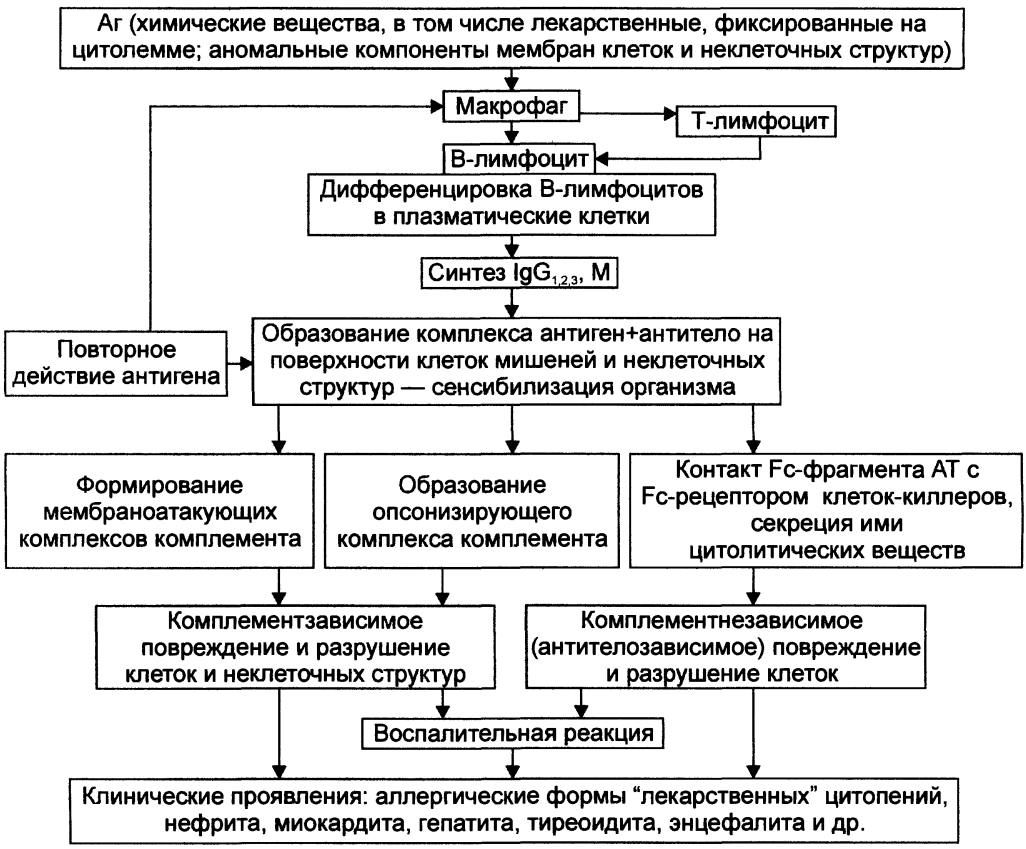


Рис. 16-12. Патогенез аллергических реакций типа II.

В норме иммунная система обеспечивает уничтожение и элиминацию именно этих единичных и ставших антигенно чужеродными структур по типу *волшебной пули*. Развитие аллергической реакции делает этот процесс широкомасштабным, приводя к повреждению большого числа клеток. Кроме того, картина усугубляется вследствие закономерного развития воспаления в регионе аллергической реакции и появления повреждённых при воспалении клеток.

Стадия сенсибилизации

- Коммитированные Аг В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие IgG подклассов 1, 2 и 3, а также IgM. Указанные классы АТ могут связываться с компонентами комплемента.
- Ig специфически взаимодействуют с изменёнными антигенными детерминантами на поверхности клеток и неклеточных структур организма. При этом реализуются комплемент — и антителозависимые иммунные механизмы цитотоксичности и цитолиза:
  - † Комплементзависимого разрушения мембраны антигенно чужеродной клетки.

† Антителозависимого клеточного повреждения и лизиса носителя чужеродного Аг.

Как видно, при аллергических реакциях типа II не только нейтрализуются чужеродные Аг, но также повреждаются и лизируются (особенно при участии комплементзависимых реакций) собственные клетки и неклеточные структуры.

Патобиохимическая стадия

• Комплементзависимые реакции. Цитотоксичность и цитолиз реализуются путём нарушения целостности цитолеммы клетки-мишени и её опсонизации.

† Нарушение целостности мембраны клетки-мишени достигается благодаря активации под действием комплекса «АТ+Аг» системы комплемента.

Последовательная активация компонентов комплемента С5678 обусловливает относительно медленное повреждение мембраны клетки, С56789 — более быстрое. Ещё более эффективен комплекс С3b56789. Указанные комплексы получили название мембраноатакующих. В результате в цитолемме образуются поры 5–20 мм в диаметре. Через них в клетку пассивно поступают Na^+, Ca^{2+} и другие ионы. В связи с этим быстро и значительно повышается внутриклеточное осмотическое давление. Клетка гипергидратируется, цитолемма её перерастягивается и разрывается — наступает «осмотический взрыв» клетки-мишени.

† Цитолиз осуществляется благодаря опсонизации клеток-мишеней при помощи факторов комплемента, а также IgG и IgM. В данном случае под влиянием комплекса АТ и Аг активируются главным образом (хотя и не только) факторы С4b2a3b. Наличие их стимулирует адгезию к клетке-мишени фагоцитов, высвобождение из них и последующую активацию ферментов их лизосом, генерации ими активных форм кислорода, свободных радикалов, других агентов, которые лизируют антигенно чужеродную клетку.

† Аналогичным образом могут повреждаться неклеточные структуры и базальные мембраны, на которых фиксирован чужеродный Аг. Активированные компоненты системы комплемента, находящиеся в жидких средах организма — крови, межклеточной жидкости и других, могут расширить масштаб повреждения, воздействуя не только на антигенно чужеродные структуры, но и на клетки и неклеточные образования, не имеющие такого Аг. Кроме того, генерализация повреждения достигается за счёт альтерации структур организма ферментами лизосом, активными формами кислорода, свободными радикалами, высвобождающимися из фагоцитов и других клеток в зоне аллергической реакции.

• Антителозависимый клеточный цитолиз осуществляется без непосредственного участия факторов комплемента.

† Прямой цитотоксический и цитолитический эффект оказывают клетки, обладающие киллерным действием: макрофаги, моноциты, гранулоциты (главным образом нейтрофилы), естественные киллеры, Т-киллеры. Все эти клетки не сенсибилизированы Аг. Киллерное действие они осуществляют

путём контакта с IgG в области Fc-фрагмента АТ. При этом Fab-фрагмент IgG взаимодействует с антигенной детерминантой на клетке-мишени.

† Цитолитический эффект клетки-киллеры реализуют путём секреции гидролитических ферментов, генерации активных форм кислорода и свободных радикалов. Эти агенты достигают поверхности клетки-мишени, повреждают и лизируют её.

† Наряду с антигенно изменёнными клетками в ходе реакций могут повреждаться и нормальные клетки. Это связано с тем, что цитолитические агенты (ферменты, свободные радикалы и др.) не «инъецируются» прицельно в клетку-мишень, а секретируются киллерами в межклеточную жидкость вблизи неё, где находятся и другие — антигенно неизменённые клетки. Последнее является одним из признаков, отличающих данный тип аллергической реакции от иммунного — прицельного цитолиза.

† Медиаторы аллергической реакции типа II перечислены в табл. 16-7.

Таблица 16-7. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа II и их эффекты

Повреждение и перфорация мембран клеток:
комплекс факторов системы комплемента (мембраноатакующие комплексы):
C5678 (медленное действие),
C56789 (более быстрое действие),
C3b56789 (быстрое эффективное действие);
активные формы кислорода;
свободные радикалы органических и неорганических веществ;
перекисные соединения веществ (главным образом липидов);
ферменты Т-киллеров, повреждённых и разрушенных клеток.
Активация фагоцитоза:
факторы комплемента C3b, C3a, C5a, комплекс C4b2a3b;
гидроперекиси липидов (?)

Стадия клинических проявлений

Описанные выше цитотоксические и цитолитические реакции лежат в основе формирования ряда клинических синдромов аллергического характера: так называемых «лекарственных» цитопений (эритро-, лейко-, тромбоцитопений); агранулоцитоза; аллергических или инфекционно-аллергических форм нефрита, миокардита, энцефалита, гепатита, тиреоидита, полиневрита и др.

Аллергические реакции типа III

Для реакций гиперчувствительности типа III (иммунокомплексные, преципитиновые) характерно образование иммунных комплексов. Комплексы, образованные Аг и соответствующим АТ, активируют систему комплемента, приводя к развитию воспалительной реакции. Клинические примеры: сывороточная болезнь (после введения чужеродных белков или медикаментов), экзогенный аллергический альвеолит, СКВ, а также гломерулонефрит после инфекций.

Патогенез аллергических реакций типа III приведён на рис. 16-13.

Причиной аллергических реакций этого типа являются хорошо растворимые белки, повторно попадающие в организм (например, при инъекциях сыворотки или плазмы крови, вакцинации, укусах некоторых насекомых, вдыхании веществ, содержащих белки, инфицировании микробами, грибами) или образующиеся в самом организме (например, при развитии инфекций, трипаносомиазе, гельминтозах, опухолевом росте, парапротеинемиях и др.).

Рис. 16-13. Патогенез аллергических реакций типа III. ИК — иммунные комплексы.

Стадия сенсибилизации

- В-лимфоциты продуцируют и секретируют IgG и IgM, обладающие выраженной способностью образовывать преципитаты при их контакте с Аг. Эти преципитаты называют иммунными комплексами, а болезни, в патогенезе которых они играют существенную роль, иммунокомплексными.

† Если иммунные комплексы образуются в крови или лимфе, а затем фиксируются в различных тканях и органах, то развивается системная (генерализованная) форма аллергии. Примером её может служить сывороточная болезнь.

† В тех случаях, когда иммунные комплексы формируются вне сосудов и фиксируются в определённых тканях, развиваются местные формы аллергии (например, мембранозный гломерулонефрит, васкулиты, периартериты, альвеолит, феномен *Артюса*).

† Наиболее часто иммунные комплексы фиксируются в стенках микрососудов, на базальной мембране гломерул почек, в подкожной клетчатке, на клетках миокарда, синовиальных оболочках и в суставной жидкости.

† Местные аллергические реакции типа III всегда сопровождаются развитием воспаления.

• Высокий уровень преципитирующих IgG и IgM выявляется на 5–7-е сутки после появления Аг в организме. На 10–14-е сутки, в связи с повреждением тканей под влиянием иммунных комплексов и развитием острого воспаления, появляются клинические признаки заболевания.

Патобиохимическая стадия

В связи с фиксацией в тканях иммунных комплексов, а также активацией реакций по их удалению в тканях и крови появляются медиаторы аллергии, которые (в соответствии с их эффектами) можно объединить в несколько групп (табл. 16-8).

Таблица 16-8. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа III и их эффекты

Повреждение клеток и неклеточных структур:
мембраноатакующие комплексы C5678, C56789, C3b56789
ферменты фагоцитов и разрушенных клеток
активные формы кислорода и свободные радикалы
Индукция воспалительной реакции в зоне аллергии:
факторы повреждения клеток и неклеточных структур
стимуляторы фагоцитоза
факторы хемотаксиса
ФНО
кинины; лейкотриен B_4
факторы комплемента C3a, C3b, C5a (анафилатоксины), C4b2a3b, C5, C5b67
Повышение проницаемости стенок сосудов и базальных мембран:
гистамин, серотонин
лейкотриены C_4, D_4
факторы комплемента C3a, C5a
Активация тромбообразования:
фактор XII (*Хагемана*)
тромбоксан A_2

• Реализация эффектов указанных БАВ ведёт к повреждению клеток и неклеточных образований. Это вызывает развитие острого воспаления с характерными для него местными и общими признаками.

- Устранение иммунных комплексов при участии гранулоцитов и мононуклеарных клеток сопровождается выделением ими ряда других БАВ (лейкотриенов, Пг, хемоаттрактантов, вазоактивных агентов, прокоагулянтов и других). Это потенцирует и расширяет масштаб и степень аллергической альтерации тканей, а также развивающегося в связи с этим воспаления.
- Повышение проницаемости стенок сосудов приводит к отёку тканей и способствует проникновению иммунных комплексов среднего и малого размера из крови в ткани, в том числе — в стенки самих сосудов с развитием васкулитов.
- Увеличение проницаемости и разрыхление базальных мембран (например, почечных телец) обеспечивает проникновение и фиксацию в них иммунных комплексов.
- Активация проагрегантов и прокоагулянтов создаёт условия для тромбообразования, нарушений микроциркуляции, ишемии тканей, развития в них дистрофии и некроза (например, при феномене *Артюса*).

Стадия клинических проявлений

Прямое действие иммунных комплексов на клетки и ткани и вторичные реакции, развивающиеся в связи с этим, реализация эффектов медиаторов аллергии, а также особенности реактивности организма у конкретных пациентов приводят к развитию различных клинических вариантов аллергии типа III. Этот тип аллергической реакции является ключевым звеном патогенеза сывороточной болезни, мембранозного гломерулонефрита, альвеолитов, васкулитов, узелковых периартериитов, феномена *Артюса* и других.

Аллергические реакции типа IV

В реакциях гиперчувствительности типа IV (клеточно-опосредованных, замедленного типа) принимают участие не АТ, а Т-клетки, взаимодействующие с соответствующим Аг (сенсибилизированные Т-клетки), которые привлекают в очаг аллергического воспаления макрофаги. Сенсибилизированные Т-клетки после связывания Аг оказывают либо непосредственное цитотоксическое действие на клетки-мишени, либо их цитотоксический эффект опосредуется с помощью лимфокинов. Примеры реакций типа IV — аллергический контактный дерматит, туберкулиновая проба при туберкулёзе и лепре и реакция отторжения трансплантата.

Патогенез реакций гиперчувствительности типа IV приведён на рис. 16-14.

Причины

- Компоненты микроорганизмов (возбудителей туберкулёза, лепры, бруцеллёза, пневмококков, стрептококков), одно- и многоклеточных паразитов, грибов, гельминтов, вирусов, а также вируссодержащие клетки.
- Собственные, но изменённые (например, коллаген) и чужеродные белки (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения).

Рис. 16-14. Патогенез аллергических реакций типа IV.

- Гаптены: например, ЛС (пенициллин, новокаин), органические мелкомолекулярные соединения (динитрохлорфенол).

Стадия сенсибилизации

- Происходит антигензависимая дифференцировка Т-лимфоцитов, а именно $CD4^+$ Т2-хелперов (Т-эффекторов реакций гиперчувствительности замедленного типа) и $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). Эти сенсибилизированные Т-клетки циркулируют во внутренней среде организма, выполняя надзорную функцию. Часть лимфоцитов находится в организме в течение многих лет, храня память об Аг.

- Повторный контакт иммунокомпетентных клеток с Аг (аллергеном) обусловливает бласттрансформацию, пролиферацию и созревание большого числа различных Т-лимфоцитов, но преимущественно Т-киллеров. Именно они совместно с фагоцитами обнаруживают и подвергают деструкции чужеродный Аг, а также — его носитель.

Патобиохимическая стадия

- Сенсибилизированные Т-киллеры разрушают чужеродную антигенную структуру, непосредственно действуя на неё (см. раздел «Клеточный иммунный ответ» в главе 16 «Иммунопатология»).
- Т-киллеры и мононуклеары образуют и секретируют в зоне аллергической реакции медиаторы аллергии, регулирующие функции лимфоцитов и фагоцитов, а также подавляющие активность и разрушающие клетки-мишени.

В очаге аллергических реакций типа IV происходит ряд существенных изменений.

† Повреждение, разрушение и элиминация клеток-мишеней (инфицированных вирусами, бактериями, грибами, простейшими и др.).

† Альтерация, деструкция и элиминация неизменённых клеток и неклеточных элементов тканей. Это объясняется тем, что альтерирующие эффекты многих БАВ антигеннезависимы (неспецифичны) и распространяются на нормальные клетки.

† Развитие воспалительной реакции. В очаге аллергического воспаления накапливаются преимущественно мононуклеарные клетки: лимфо- и моноциты, а также макрофаги. Часто эти и другие клетки (гранулоциты, тучные) скапливаются вокруг мелких вен и венул, образуя периваскулярные манжетки.

† Образование гранулём, состоящих из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, формирующихся из них эпителиоидных и гигантских клеток, фибробластов и волокнистых структур. Гранулёмы типичны для аллергических реакций типа IV. Этот тип воспаления обозначается как гранулёматозный (в частности при туберкулиновых, бруцеллиновых и подобных им реакциях).

† Расстройства микрогемо- или лимфоциркуляции с развитием капилляротрофической недостаточности, дистрофии и некроза ткани.

Стадия клинических проявлений

Клинически вышеописанные изменения проявляются по-разному. Наиболее часто реакции манифестируются как инфекционно-аллергические (туберкулиновая, бруцеллиновая, сальмонеллёзная), в виде диффузного гломерулонефрита (инфекционно-аллергического генеза), контактных аллергий — дерматита, конъюнктивита.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Как и при большинстве болезней, лечение и профилактика аллергических реакций основана на реализации этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического принципов.

Этиотропная терапия и профилактика

Этиотропная терапия направлена на устранение аллергена из организма, а профилактика — на предотвращение контакта организма с аллергеном.

- При этиотропной терапии проводятся мероприятия по удалению из организма микробов, паразитов, грибов, простейших (санация) и выведению из организма аномальных белков и других аллергических соединений.
- При этиотропной профилактике принимают меры по недопущению попадания в организм аллергенов: пыльцы, пыли, компонентов шерсти животных, органических и неорганических веществ, ЛС и прочих аллергенов. С этой целью пациенты избегают контакта с животными, растениями, цветами, которые у них вызывают аллергию. На производстве используют очистные сооружения, вытяжную вентиляцию, респираторы, увлажнение воздуха, маски, перчатки и другие приспособления для предотвращения попадания в организм, на кожу и слизистые аллергических веществ.

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия направлена на разрыв основных звеньев патогенеза аллергии, а профилактика — на опережающую блокаду потенциальных механизмов её развития. Эти мероприятия называют гипо- или десенсибилизацией организма, поскольку они имеют целью блокаду иммуногенных сенсибилизирующих процессов, направлены на предотвращение образования и нейтрализацию медиаторов аллергии. С этой целью проводят специфическую и/или неспецифическую гипосенсибилизацию.

- Специфическая гипосенсибилизация достигается путём парентерального введения (как правило, по определённым схемам) того аллергена, который предположительно вызвал сенсибилизацию (метод рассчитан на: образование комплекса аллергена с АТ и снижение содержания соответствующих Ig).
- Неспецифическая гипосенсибилизация применяется в тех случаях, когда специфическая по каким-либо причинам невозможна или неэффективна, либо когда не удаётся выявить аллерген. Её можно достичь применением некоторых ЛС (например, антигистаминных и мембраностабилизирующих) при аллергии немедленного типа; иммунодепрессантов (в том числе глюкокортикоидов) и иммуномодуляторов — при аллергии замедленного типа, а также используя некоторые виды физиотерапевтических воздействий.

Саногенетическая терапия

Саногенетические воздействия направлены на активацию защитных, компенсаторных, репаративных, замещающих и других адаптивных процессов и реакций в тканях, органах и организме в целом. С этой целью применяют витамины, адаптогены (женьшень, элеутерококк), проводят немедикаментозные мероприятия: закаливание, физические нагрузки, лечебное голодание и другие.

Симптоматическая терапия

Симптоматические средства используют для предотвращения или устранения неприятных, тягостных ощущений, усугубляющих течение аллергии: головной боли, головокружения, чувства тревоги, напряжения, подавленности и т.п. С этой целью применяют транквилизаторы, обезболивающие препараты, психоаналептики, проводят физиотерапевтические процедуры.

Болезни иммунной аутоагрессии

Состояния и болезни иммунной аутоагрессии — нарушения жизнедеятельности организма, вызванные развитием патогенных иммунных реакций, направленных против Аг собственных клеток и неклеточных структур.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Конкретные причины и механизмы отдельных болезней иммунной аутоагрессии сложны и недостаточно изучены. К наиболее вероятным и аргументированным механизмам происхождения болезней иммунной аутоагрессии относят заболевания, обусловленные изменениями в системе ИБН (иммунозависимые болезни) и вызванные изменениями вне системы ИБН (иммунонезависимые болезни).

Иммунозависимые болезни иммунной аутоагрессии

В основе возникновения и развития иммунозависимых, но антигеннезависимых болезней иммунной аутоагрессии (рис. 16-15) лежит единый механизм — образование клонов Т- и В-лимфоцитов, а также Ig, действующих против собственных интактных структур. При них, как правило, выявляются признаки

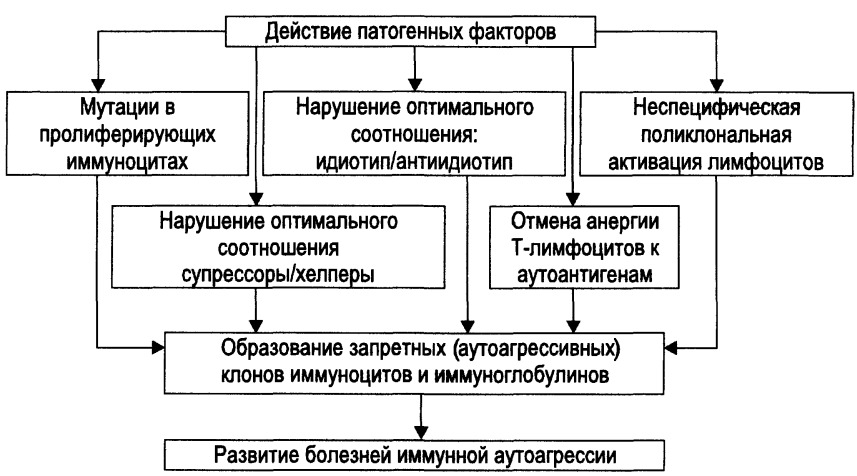


Рис. 16-15. Инициальные звенья патогенеза болезней иммунной аутоагрессии, вызванных нарушениями в системе ИБН.

наследственной предрасположенности. Это однозначно показано для таких болезней как СКВ, иммуноагрессивные формы гемолитической анемии, тиреоидита, ревматоидного артрита. У многих пациентов с этими и другими болезнями иммунной аутоагрессии выявлены их маркёры — Аг HLA. К ним относят, в частности, аллели HLA DR_3 и HLA DR_1.

Варианты патогенеза

- Мутации в пролиферирующих иммуноцитах

  Причины

  † Физические агенты (радиоактивное излучение, термические воздействия, избыток свободных радикалов).

  † Химические вещества — мутагены (алкилирующие агенты, гидроперекиси липидов, цитостатики).

  † Биологические факторы (фрагменты ДНК вирусов и бактерий, разрушившихся нормальных и опухолевых клеток, способные внедриться в геном пролиферирующих иммуноцитов; ДНК-рестриктазы, фрагментирующие нуклеиновые кислоты и др.).

  Механизм развития

  † В результате указанных воздействий появляются иммунокомпетентные клетки с изменённым геномом, в том числе клоны Т-лимфоцитов, а также антигенпредставляющие клетки, воспринимающие антигенные структуры организма как чужеродные.

  † Клоны Т-киллеров повреждают и разрушают несущие Аг структуры в результате реакций цитолиза.

  Примеры

  † Развитие цитопений (гемолитической анемии, тромбоцитопении, лейкопении) или панцитопении.

  † Появление иммуноагрессивных аутоантител после инфицирования В-лимфоцитов лимфотропным вирусом *Эпстайна-Барр*.

- Нарушение оптимального соотношения количества и/или активности Т-супрессоров и Т-хелперов.

  † В норме устанавливается оптимальное динамическое соотношение числа и функциональной активности Т-супрессоров и Т-хелперов. Это обеспечивает поддержание необходимой численности Т-киллеров, осуществляющих контроль за однородным и индивидуальным антигенным составом организма.

  † При патологии нарушение этого соотношения (уменьшение числа и/или активности Т-супрессоров либо увеличение количества и/или активности Т-хелперов) приводит к единому конечному результату — интенсивной пролиферации эффекторных лимфоцитов: Т-киллеров, а также В-лимфоцитов, созревающих в плазматические клетки. И то, и другое приводит к цитолизу и разрушению антигеннесущих нормальных структур организма.

† Примеры: СКВ, ревматоидный артрит, рассеянный склероз.

- Нарушение оптимального соотношения в системе «идиотип—антиидиотип».

  † В норме иммунная система («глобальная иммунная сеть») контролирует численность и биохимическую специфику идиотипов организма. Этот контроль реализуется, в частности, посредством образования АТ — «надсмотрщиков», специфичных (комплементарных) идиотипам. Указанные «аутоантитела к аутоантителам» получили название антиидиотипических (или антиидиотипов).

  † При патологических состояниях уменьшение или увеличение содержания антиидиотипических АТ обеспечивает соответственно иммуностимулирующий или иммунодепрессивный эффект. При различных экзо- и эндогенных воздействиях могут сложиться условия, благоприятствующие синтезу «запрещённых» классов Ig к собственным структурам. При значительном увеличении их содержания возникает иммунная аутоагрессия.

  Причины

  ‡ Дефицит Т-супрессоров (например, при наследственных или приобретённых Т-клеточных и В-клеточных иммунодефицитах).

  ‡ Избыточная пролиферация Т-хелперов.

  ‡ Неспецифическая полигенная стимуляция В-лимфоцитов (например, вирусом *Эпстайна-Барр*, микоплазмами или ЛПС грамнегативных бактерий).

  Примеры: Такой или подобный механизм иммунной аутоагрессии участвует в развитии отдельных разновидностей гемолитической анемии, тромбоцитопении, лейкопении, СКВ, склеродермии, миопатий.

- Отмена анергии Т-лимфоцитов к аутоантигенам. Наблюдается при воздействии на Т-лимфоциты избытка костимулирующих факторов (например, ИЛ-12). Синтез костимулирующих факторов индуцируется антигенпредставляющими клетками (моноцитами/макрофагами).

- Поликлональная антигеннеспецифическая активация Т- и В-лимфоцитов. Например, продукты обмена веществ микроорганизмов или ЛПС не имеет строгой антигенной специфичности. В связи с этим они, как и другие подобные вещества, стимулируют несколько клонов лимфоцитов. Последние оказывают литический эффект на клетки собственного организма.

В целом, охарактеризованные выше (и вполне вероятно некоторые другие) изменения в иммунной системе обусловливают появление отдельных пулов иммуноцитов, приобретающих способность либо синтезировать аутоагрессивные АТ, либо оказывать литический эффект на неизменённые (нормальные) клетки и неклеточные структуры собственного организма. При достижении определённой степени и масштаба повреждения у пациента развивается клиническая картина той или иной болезни иммунной аутоагрессии.

Иммунонезависимые болезни иммунной аутоагрессии

Патогенез иммунонезависимых (антигензависимых, ИБН-независимых) болезней иммунной аутоагрессии не отличается от естественного хода нормальных реакций иммунитета, но иммунологической атаке подвергаются генетически неизменённые аутологичные структуры собственного организма.

Инициальные звенья патогенеза антигензависимых (ИБН-независимых) болезней приведены на рис. 16-16.

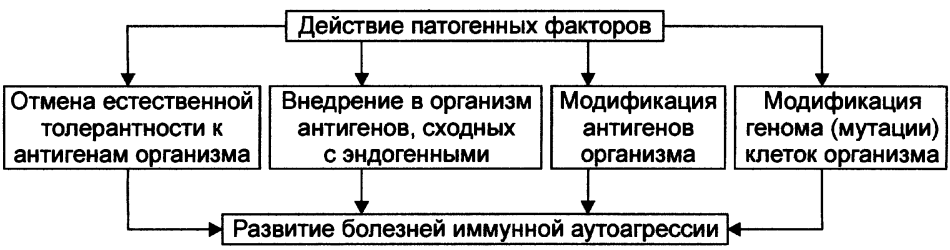


Рис. 16-16. Инициальные звенья патогенеза болезней иммунной аутоагрессии, вызванных нарушениями вне системы ИБН.

• Отмена толерантности к Аг организма

† Клетки и ткани, в пренатальном онтогенезе изолированные гистогематическими барьерами и не имевшие контакта с иммунокомпетентными лимфоцитами, в постнатальном периоде воспринимаются иммунной системой как «чужие» для неё, хотя по генетической программе они являются «своими» для организма.

† К таким «забарьерным», антигенно чужеродным для ИБН структурам относятся сперматозоиды, кристаллин хрусталика, белки миелина, коллоид клеток щитовидной железы. Нарушение барьеров, отделяющих эти образования от контакта с клетками иммунной системы, устраняет (отменяет) состояние толерантности и обусловливает иммунную аутоагрессию с повреждением и деструкцией указанных структур.

Наиболее частые причины: травма, воспаление, некроз.

Примеры

† Воспаление или механическое повреждение щитовидной железы различного генеза сопровождается повышением проницаемости её защитного физиологического барьера для иммуноцитов и антитиреоидных АТ.

† К аналогичному результату приводят воспаление или травма яичка, головного мозга, глаза. В последнем случае иммунной аутоагрессии подвергается не только ткань повреждённого глаза, но и другого — неповреждённого. Этот феномен получил название симпатической (т.е. содружественной) офтальмии.

• Изменение антигенного состава тканей

† Модификация Аг

Причины

‡ Компоненты разрушенных микроорганизмов, грибов, одно- и многоклеточных паразитов и/или их метаболитов. Эти факторы либо изменяют структуру белковых молекул организма, либо присоединяются к ним в качестве гаптена, либо образуют новый — комплексный Аг. Фиксация такого Аг в какой-либо ткани организма вызывает реакцию иммунной аутоагрессии к ней.

Подобный механизм обусловливает развитие иммуноагрессивных вариантов постинфекционного эндо-, мио-, перикардита, нефрита, гепатита, альвеолита. Например, миокардит инфекционного происхождения нередко сопровождается появлением в крови антикардиальных АТ, которые усугубляют его течение.

‡ Химические вещества, в том числе — ЛС. Хорошо известна разновидность гемолитической анемии иммуноагрессивного генеза, развивающейся при использовании гипотензивного средства α-метиндола, повреждающего белки цитолеммы эритроцита.

‡ Агенты, разрушающие антигенные структуры. Ферментативная или неферментная деструкция антигенных детерминант может привести к образованию их новых — иммуногенных вариантов.

Примеры

‡ Воспалительная деструкция или повреждение белков спектрина, коллагена, тиреоглобулина, Ig. В последнем случае денатурация Ig (в основном, IgG), например, у пациентов с ревматоидным артритом, сопровождается образованием аутоантиидиотипических АТ, обозначаемых как ревматоидный фактор.

‡ Деструкция белковых и белоксодержащих молекул, например, у пациентов с ожоговой болезнью под влиянием высокой температуры, гидролитических ферментов, высвобождающихся из повреждённых и разрушенных клеток (реактивных химических соединений — окислителей, восстановителей, активных форм кислорода, свободных радикалов). В связи с этим у пациентов с ожоговой болезнью нередко выявляются сопутствующие патологические состояния, вызванные реакциями иммунной аутоагрессии: гемолитическая анемия, тромбоцито- и лейкопении, нефриты, миокардиты, полиневриты и др.

† Модификация генома клеток

Причина

Инфицирование организма вирусами или бактериями. При этом возможно образование гибридного генома клетки в результате внедрения в него чужеродной ДНК (или её фрагмента). Образующиеся в связи с этим новые белки вызывают реакцию иммунной системы против клеток организма с таким интегрированным, изменённым геномом.

Примеры

Инкорпорация ДНК вируса гепатита В в печёночные клетки, вируса *Эпстайна-Барр* в лимфоциты либо других герпесвирусов в различные соматические клетки.

• Внедрение в организм Аг, сходных с Аг его тканей (антигенная мимикрия).

Причины

† Антигенные детерминанты некоторых микроорганизмов.

† Аг одно- и многоклеточных паразитов. Эти Аг имеют структуру, подобную структуре отдельных Аг нормальных тканей.

Механизм

АТ, образующиеся в организме в ответ на внедрение носителя чужеродной антигенной информации, действуют не только против носителя АТ, но и против собственных структур. Этот ответ получил название перекрестной иммунной аутоагрессии.

Примеры

Развитие аутоагрессивных вариантов:

† Гемолитической анемии при лейшманиозе.

† Диффузного гломерулонефрита при инфицировании организма β-гемолитическим стрептококком.

† Энтероколита у пациентов с патогенными штаммами кишечной палочки.

† Миокардита после перенесённой стрептококковой инфекции — ангины, пневмонии, гайморита. В последнем случае антигенная детерминанта М-протеина стрептококка сходна с Аг М-протеина клеточной мембраны кардиомиоцитов.

† Синдрома *Гийена-Барре* у пациентов, перенёсших кампилобактериозный энтероколит. В последнем случае Аг *Campylobacter jejuni* сходны с Аг двигательных нейронов.

ВИДЫ БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ АУТОАГРЕССИИ

Многочисленные варианты болезней иммунной аутоагрессии человека объединяются в несколько групп с учётом основных отличительных признаков.

• В зависимости от инициального (стартового) звена патогенеза: болезни иммунной аутоагрессии, обусловленные нарушениями в системе ИБН и вне системы ИБН (см. выше).

• В зависимости от доминирующего механизма развития:

† Болезни иммунной аутоагрессии, развивающиеся в основном с участием Ig (гуморальные, иммуноглобулиновые, В-клеточные).

Примеры: тиреоидит *Хасимото*, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, СКВ.

† Болезни иммунной аутоагрессии, развивающиеся в основном с участием Т-киллеров (Т-киллерные, Т-клеточные).

Примеры: отдельные разновидности полимиозита и синдрома *Шёгрена*.

† Болезни иммунной аутоагрессии, развивающиеся с участием обоих звеньев иммунного ответа (гуморально, клеточные, кооперативные).

Примеры: синдром *Шёгрена*, проявляющийся поражением глаз (сухой кератоконъюнктивит) и слизистой оболочки рта (ксеростомия); склеродермия; дермато- и полимиозит.

• В зависимости от числа поражённых органов:

† Моноорганные болезни иммунной аутоагрессии (органоспецифические).

Аутоагрессивные Т-киллеры или специфические АТ взаимодействуют с антигенными структурами только одного органа.

Примеры

‡ Тиреоидит *Хасимото*. При этой форме болезни иммунной аутоагрессии Ig строго специфичны по отношению к тиреоглобулину и белкам микросом клеток щитовидной железы.

‡ Анемия *Аддисона–Бирмера*. В этом случае в крови выявляются аутоагрессивные Ig к изменённому эндогенному фактору *Касла* — гастромукопротеину.

† Полиорганные болезни иммунной аутоагрессии (системные, генерализованные).

Действие аутоиммунных Т-киллеров и АТ направлено против антигенных структур многих органов и тканей организма.

Причины

‡ Наличие сходного (или идентичного) Аг.

‡ Низкая специфичность аутоагрессивных Т-лимфоцитов и АТ.

Примеры

‡ СКВ (при которой аутоиммуноглобулины взаимодействуют с определёнными Аг ядер и цитоплазмы клеток многих тканей и органов).

‡ Склеродермия — системный прогрессирующий склероз (развивающийся в связи с патогенным действием на структуры кожи, почек, сердца, лёгких, ЖКТ и других тканей аутоагрессивных Т-лимфоцитов и АТ).

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА КАК ПРИМЕР БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ АУТОАГРЕССИИ

Название этой болезни отражает её генерализованный характер: системное поражение органов и тканей (суставов, почек, сердца, печени, лёгких и других органов, серозных оболочек, кожи). Одним из внешних проявлений этой болезни являются пятна красного оттенка на коже лица (чаще — на спинке носа и щеках, напоминающие контур бабочки — симптом *бабочки*), шеи, рук. СКВ обычно сопровождается лихорадкой, слабостью, болями в суставах или артритами, анемией.

Этиология

• Причины

† Агенты физического характера (УФ, рентгеновское излучение, свободные радикалы различных веществ).

† Химические соединения, в том числе — фармакологические (некоторые пенициллины, сульфаниламиды, препараты АТФ, синтетические гормоны и др.).

† Биологические факторы (вирусы, бактерии, грибы, паразиты, компоненты плазмы крови, вакцины).

• Факторы риска

Важным условием возникновения СКВ является наследственная предрасположенность к ней. Об этом свидетельствует:

† Значительно более частое развитие СКВ у монозиготных близнецов (коэффициент конкордантности более 25%), чем у дизиготных (коэффициент не более 4%).

† Повышенный уровень Ig одного и того же класса у прямых родственников: больных СКВ и не имеющих её клинических признаков.

† Наследуемая гиперактивность В-клеточной субсистемы иммунитета (с этим связывают гиперпродукцию аутоагрессивных АТ в организме) и недостаточность ряда факторов системы комплемента (что обусловливает, помимо прочего, снижение их опсонизирующих свойств, нарушение в связи с этим поглощения иммунных комплексов фагоцитами и удаления этих комплексов из организма).

Патогенез

• Патогенные изменения в системе ИБН

† У многих пациентов с СКВ выявляется нарушение соотношения числа и активности различных классов лимфоцитов. Это обусловливает повышение синтеза и секреции В-лимфоцитами Ig к собственным Аг, в том числе к ДНК и ядерным белкам (гистонам и негистоновым). Учитывая, что эти Ig тропны ко многим Аг клеток организма разного генеза (кожи, почек, ЖКТ и др.), а также не имеют видовой специфичности, допускают наличие либо химического и/или конформационного сходства Аг (т.е. перекрестно реагирующих Аг), либо низкой степени специфичности Ig.

† Не исключено, что появление указанных Ig является результатом мутации пролиферирующих лимфоцитов.

† Потенцирование синтеза Аг обусловлено снижением продукции антиидиотипических АТ к аномальным Ig (см. рис. 16-15).

• Синтезирующиеся в результате реализации того и/или другого механизма аутоагрессивные Ig образуют циркулирующие и местно фиксирующиеся в тканях и органах иммунные комплексы, повреждающие их клетки и неклеточные структуры.

ГЛАВА 17

ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Проблема опухолевого роста (онкогенеза) — одна из наиболее серьёзных, стоящих перед человечеством. Злокачественные опухоли как причина смерти находятся на втором месте (20% общей смертности) после сердечно-сосудистых заболеваний. Один из четырёх жителей Земли заболевает раком при общей пятилетней выживаемости 40%. Ежегодно на земном шаре опухоли выявляются примерно у 6 000 000 человек, а средние показатели заболеваемости в различных странах колеблются в диапазоне 190—300 на 100 000 населения.

Об исключительной важности проблемы свидетельствуют приведённые в докладе Министра Здравоохранения в Думе (октябрь 2000) данные, характеризующие онкологическую заболеваемость в России (табл. 17-1).

- Наибольшее количество смертей вызывает рак лёгких (его частота растёт), за ним следуют рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы (частота стабильна) и рак предстательной железы. Рак лёгких — наиболее частая причина смерти у обоих полов (у женщин превышает частоту рака молочной железы).
- В настоящее время смертность от рака желудка и рака шейки матки снижается. Причина снижения частоты рака желудка неизвестна. Уменьшение смертности от рака шейки матки в США связано с его ранней диагностикой (ПАП-мазок — цитологическое исследование эпителия шейки матки).
- У женщин наиболее частая форма — рак молочной железы.
- У мужчин наиболее частая форма — рак предстательной железы.

Таблица 17-1. Статистика онкологических заболеваний в России

Год	Впервые заболевшие	Умершие
1996	422 050	266 109
1997	430 635	269 587
1998	440 721	272 062
1999	441 438 (мужчин 213 626, женщин 227 813)	272 441
Из них (на 100 000 населения):		
Рак пищевода	5,4	
Рак желудка	33,5	
Рак прямой кишки	14,3	
Рак лёгкого	46,3	
Рак молочной железы	57,6	
Рак шейки матки	15,8	
Гемобластозы	13,3	

Характеристика основных понятий

Новообразования, или опухоли возникают в результате искажения механизмов, контролирующих клеточный цикл, пролиферацию клеток и/или межклеточные взаимодействия. Для начала опухолевого роста достаточно единственной клетки, потерявшей механизмы контроля своего «поведения» в многоклеточном организме. В этом смысле все клетки опухоли составляют клон и имеют одного предшественника.

Опухоль — типовая форма нарушения тканевого роста, возникающая под действием канцерогена. Проявляется патологическим разрастанием структурных элементов ткани. Характеризуется атипизмом роста, обмена веществ, структуры и функции.

Важная характеристика любой опухоли — цитологическая и гистологическая дифференцировка.

ЦИТО- И ГИСТОДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Цитологическая и гистологическая дифференцировка опухолевых клеток и опухолей позволяет выделять доброкачественные и злокачественные опухоли.

Доброкачественные опухоли

Клетки доброкачественной опухоли морфологически идентичны или похожи на нормальные клетки—предшественники и формируют характерные — **высокодифференцированные** для данной ткани структуры. Такие опухоли растут медленно, не метастазируют и с клинической и прогностической точек зрения их расценивают как доброкачественные.

Злокачественные опухоли

Клетки злокачественной опухоли морфологически отличаются (часто до неузнаваемости) от нормальной клетки—предшественника, соседних опухолевых клеток и образуют искажённые тканевые структуры (или вовсе их не образуют) — **низкодифференцированные, анапластические**. Эти опухоли растут быстро, прорастают в соседние структуры, а отдельные опухолевые клетки формируют близко расположенные или отдалённые точки роста — **метастазы**. С клинической и прогностической точек зрения такие опухоли расценивают как злокачественные.

Различают следующие типы злокачественных опухолей.

- **Карциномы** — злокачественные опухоли, происходящие из эпителия.
- **Аденокарциномы** — злокачественные опухоли, происходящие из эпителия и имеющие железистый компонент.
- **Саркомы** — злокачественные опухоли, происходящие из тканей мезенхимного происхождения (соединительные, костные, хрящевые).

ОПУХОЛЕВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

Клетки выходят из-под контроля механизма нормальной гомеостатической регуляции их пролиферации и становятся опухолевыми. Такой процесс обозначен как опухолевая трансформация.

Причины

- Химические канцерогены. Примеры: компоненты сгорания угля в печах часто вызывают рак мошонки у трубочистов (Потт, 1775); асбест — мезотелиому плевры, табакокурение — плоскоклеточную карциному лёгких.
- Физические канцерогены. Примеры: ультрафиолетовый спектр света может вызвать плоскоклеточную карциному кожи; ионизирующее излучение — рак лёгких у шахтёров урановых рудников, лейкозы у переживших атомную бомбардировку (Хиросима) и атомную катастрофу (Чернобыль); а папиллярный рак щитовидной железы возникает у больных, прошедших лучевую терапию области шеи.
- Онкогенные вирусы. Вирус *Эпстайна—Барр* приводит к развитию лимфомы *Беркетта* и носоглоточной карциномы; вирус простого герпеса 2 — рака шейки матки; вирус Т-клеточного лейкоза человека типа 1 — Т-клеточного лейкоза у взрослых; вирус гепатита В — гепатоклеточной карциномы.

Условия

- Наследственные факторы. Примеры: рак молочной железы встречается в три раза чаще у дочерей женщин с предклимактерическим раком молочной железы. Некоторые онкологические заболевания имеют генетическую предрас-

положенность (например, ретинобластомы, полипоз толстой кишки, различные опухоли эндокринных желез).

- Низкая активность механизмов противоопухолевой защиты организма (см. ниже).
- Географические факторы. Выявлен необъяснённый в настоящее время эпидемиологический феномен: отдельные онкологические заболевания весьма распространены в определённой местности (например, рак желудка обычен в Японии и в Аргентине, а рак пищевода — в юго-восточном Китае).
- Обычно **пролиферация клеток** в метастазе происходит быстрей, чем в первичной опухоли.

Пути опухолевой экспансии

Существуют следующие пути распространения опухолей.

- **Прямая инвазия** (прорастание) в окружающие ткани.
- **Метастазирование** (рост опухоли того же гистологического строения на расстоянии от первичного (материнского) новообразования.

Темп опухолевого роста и прогноз

Скорость роста и тип метастазирования — важные факторы, определяющие методы терапии и прогноз заболевания.

- **Быстро растущие опухоли**, включая острые лейкозы, мелкоклеточный рак лёгкого и лимфомы в целом хорошо поддаются химиотерапии и лучевому лечению.
- **Медленно растущие опухоли** (например, саркомы низкой степени злокачественности) устойчивы к химиотерапии. Наиболее эффективные методы их лечения — хирургическое удаление или облучение.

  Проточная цитометрия, выявляющая процент клеток в S-фазе клеточного цикла, позволяет оценить темп опухолевого роста. Определение S-фазы особенно полезно для предсказания прогноза рака молочной железы в ранней стадии развития и для оценки необходимости адъювантной терапии больных раком молочной железы, не метастазирующим в регионарные лимфатические узлы.

СТАДИИ РАКА

Стадия злокачественного роста — прогностически важное понятие, отражающее степень злокачественности и агрессивности опухоли. Определение стадии новообразования включает оценку его размера, степень поражения регионарных лимфатических узлов, наличие или отсутствие отдалённых метастазов.

Значение определения стадии опухолевого роста

- **Оценка прогноза**. Стадия опухоли играет существенную роль при оценке прогноза. Все используемые в настоящее время классификации опухолей указывают на благоприятный прогноз в 1-й стадии заболевания. В последующих стадиях прогноз прогрессирующе и значительно ухудшается.
- **Выбор оптимального лечения**. Распределение всех солидных опухолей по стадиям основано, главным образом, на анатомическом размере новообразования. Определение стадии болезни играет решающую роль в выборе последовательности местного, регионарного и системного подходов к лечению, а также при составлении плана комбинированной терапии.
- **Классификация**. Определение стадии обеспечивает единую систему классификации опухолей, что облегчает анализ данных об опухолевом росте.

Классификация TNM

Классификация TNM (от Tumor — опухоль, Node — узел [лимфатический], Metastasis — метастазы) используется наиболее широко и включает такие классифицирующие критерии:

- **T-уровень** соответствует определённому размеру и величине новообразования,
- **N-уровень** определяет степень вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов,
- **M-уровень** указывает на наличие и размер отдалённых метастазов.

Для многих опухолей составлены классификации TNM. В качестве примера рассмотрим рак желудка.

T характеризует первичную опухоль.

T_0 — признаки первичной опухоли отсутствуют.

T_{is} (*in situ*) — опухоль в первичном очаге малигнизации (в пределах слизистой оболочки).

T_1 — опухоль в пределах слизистой или подслизистой оболочек.

T_2 — затронута серозная оболочка.

T_3 — опухоль прорастает через серозную оболочку, соседние органы не затронуты.

T_4 — опухоль прорастает в соседние органы (прямое распространение).

N характеризует вовлечённость лимфатических узлов в метастазирование.

N_0 — метастазы в лимфатических узлах отсутствуют.

N_1 — только перигастральные лимфатические узлы не далее 3 см от первичной опухоли.

N_2 — только регионарные лимфатические узлы дальше 3 см от опухоли, но удаляемые при операции.

N_3 — вовлечены другие внутрибрюшные лимфатические узлы.

M описывает отдалённые метастазы.

M_0 — отдалённые метастазы отсутствуют.

M_1 — наличие отдалённых метастазов.

Определение стадии опухолевого процесса

Определение стадии необходимо для выбора адекватного лечения, формулирования прогноза, а также для представления результатов оценки опухолевого роста в стандартизованной форме.

Стадия **0**: T_{is}, N_0, M_0

Стадия **1**: T_1, N_0, M_0

Стадия **2**: T_2 или T_3, N_0, M_0

Стадия **3**: T_{1-3}, N_1 или N_2, M_0

Стадия **4**: любая T и любые N при наличии M_1

Патогистологическая классификация pTNM

- **pT** — первичная опухоль: pT_{is} — преинвазионная карцинома (*carcinoma in situ*); pT_0 — при гистологическом исследовании признаки первичной опухоли не обнаружены; pT_1, pT_2, pT_3, pT_4 — степени распространения первичной опухоли, установленные во время хирургического вмешательства и гистологического исследования препарата; pT_X — степень инвазии опухоли не определяется во время операции и при гистологическом исследовании.
- **pN** — регионарные лимфатические узлы: pN_0 — инвазия регионарных лимфатических узлов отсутствует; pN_1, pN_2, pN_3 — степени инвазии регионарных лимфатических узлов; pN_4 — инвазия юкстарегионарных лимфатических узлов; pN_X — степень инвазии не поддаётся оценке.
- **pM** — отдалённые метастазы: pM_0 — отдалённые метастазы отсутствуют; pM_1 — имеются отдалённые метастазы; pM_X — отдалённые метастазы не поддаются определению.

Дополнительные символы TNM

- **G** — степень дифференцировки опухолевых клеток: G_1 — высокая; G_2 — средняя; G_3 — низкодифференцированная или недифференцированная опухоль; G_X — степень дифференцировки не поддаётся оценке.

- **L** — инвазия лимфатических сосудов: L_0 — нет признаков инвазии; L_1 — инвазия поверхностных лимфатических сосудов; L_2 — инвазия глубоких лимфатических сосудов; L_X — инвазия лимфатических сосудов не установлена.
- **V** — инвазия вен: V_0 — вены не содержат опухолевых клеток; V_1 — опухолевые клетки обнаружены в близлежащих венах; V_2 — опухолевые клетки обнаружены в отдалённых венах; V_X — инвазия вен не поддаётся оценке.
- **r** — рецидив (ставят перед соответствующим обозначением).
- **P** — глубина прорастания опухоли в стенку кишки (определяют при гистологическом исследовании операционного препарата): P_1 — опухоль инфильтрирует только слизистую оболочку кишки; P_2 — опухоль инфильтрирует подслизистую оболочку, но не инфильтрирует мышечную оболочку кишки; P_2 — опухоль инфильтрирует мышечную оболочку прямой кишки (без поражения серозной оболочки); P_4 — опухоль прорастает все оболочки стенки кишки и выходит за её пределы.

Определение стадии опухолевого роста

Для точного определения стадии опухолевого процесса предложены следующие критерии.

1. **Клиническая оценка**. Включает все имеющиеся данные, в том числе полученные до начала лечения с помощью физикальных методов, рентгенографии, лабораторных тестов, эндоскопии, других инвазивных и неинвазивных методов. Методы исследования определяют в соответствии с особенностями течения опухолевого заболевания и его клинических проявлений. При диагностике и лечении рака обязательно проводят биопсию новообразования.
2. **Патогистологическая оценка опухоли**. Основана на гистологических данных, имевшихся до начала лечения в сравнении со сведениями, полученными при исследовании ткани опухоли, взятой при хирургическом вмешательстве.
3. **Повторная клиническая оценка**. Применяется для определения особенностей опухолевого роста перед дополнительным лечением (если предшествующая терапия была неэффективна).

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЁРЫ

Опухолевые маркёры — преимущественно нормальные дифференцировочные Аг гликопротеиновой или гликолипидной природы. Опухолеспецифических Аг в строгом смысле слова не существует. Однако число дифференцировочных Аг многократно увеличивается при росте опухоли. Поэтому эти маркёры используют как дополнение к гистологической оценке новообразования, для выделения лиц с высоким риском возникновения злокачественных опухолей, контроля эффективности терапии и прогнозирования их рецидивирования. В тест-

системах при помощи специфических моноклональных АТ оценивают концентрацию циркулирующих онкомаркёров в биологических жидкостях организма и их тканевую экспрессию *in situ*. При цитологической диагностике, особенно в случае опухолей из кроветворных клеток, широко используются дифференцировочные Аг (CD-маркёры), число которых превышает сто.

Клеточно-специфичные маркёры. Многие опухолевые клетки сохраняют способность к экспрессии веществ, специфичных для их нормальных предшественников. Например, для аденокарциномы предстательной железы характерна высокая активность кислой фосфатазы простатического типа, а также экспрессия простатоспецифичного Аг.

Эмбриональные и плодные Аг. Некоторые органные опухоли экспрессируют вещества, в норме синтезирующиеся в онтогенезе. Например, гепатоцеллюлярная карцинома и герминомы секретируют α-фетопротеин (АФП), рак ЖКТ — карциноэмбриональный Аг.

Цитоплазматические промежуточные филаменты. Выявление маркёров цитоскелета, особенно при помощи моноклональных АТ к разным типам промежуточных филаментов — один из наиболее ценных и точных методов диагностики. Например, разные эпителиальные клетки экспрессируют различные кератины. Это же свойство часто сохраняют карциномы. Саркомы экспрессируют виментин — маркёр клеток мезенхимного генеза. В карциномах АТ к виментину обнаруживаются только в соединительнотканных клетках и в стенке кровеносных сосудов.

Дифференцировочные антигены (см. статью «Маркёры» в Приложении «Справочник терминов»).

У 2–10% больных имеются метастазы рака при необнаруженном первичном опухолевом очаге (более того, в 15–20% случаев даже на аутопсии не находят первичный опухолевый очаг). В таких случаях важное значение для диагностики первичного очага и последующей направленной терапии приобретает типирование (чаще иммунотипирование) клеток метастазов. В табл. 17-2 перечислены некоторые иммунные и сывороточные маркёры, присущие ряду клеточных типов.

Иммуномаркёры опухолей

Для идентификации иммуномаркёров наибольшее распространение получили методы иммуноферментного анализа. Некоторые опухолевые иммуномаркёры приведены в табл. 17-3.

Онкогенез

Причиной опухолей являются канцерогенные агенты химической, биологической и физической природы, а главным условием, способствующим реализации их действия (фактором риска) — снижение эффективности антиканцеро-

Таблица 17-2. Опухолевые маркёры, применяемые для выявления тканевой природы раковых опухолей с невыявленным первичным очагом новообразования

Маркёр	Локализация, тип клетки или опухоли
Иммуногистохимический:	
Кератины (цитокератины)	Эпителиальный тип
Муцин	Аденокарцинома
Эстрогеновые и/или прогестероновые рецепторы	Молочная железа, эндометрий, яичник
Кислая фосфатаза	Предстательная железа
Тиреоглобулин	Щитовидная железа
Хромогранин	Нейроэндокринный тип
Белок S-100	Саркома, меланома
Виментин, десмин	Саркома
Общий лейкоцитарный Аг	Лимфома
Сывороточный:	
ХГТ	Герминогенные опухоли
АФП	Гепатомы, герминомы
Аг, специфичный для простаты	Предстательная железа
КЭАг	Раковые опухоли ЖКТ
CA-125	Яичник
CA 15-3	Молочная железа

Таблица 17-3. Некоторые иммуномаркёры опухолей

Орган	Аг: основные/*дополняющие*
Лёгкие	SCC, NSE/*CEA, TPA*
Ухо, горло, нос	SCC
Молочная железа	CA15–3, CEA/*TPA*
Поджелудочная железа	CA19–9/*CEA*
Печень	AFP/*CA19–9*
Жёлчные пути	*CA19–9*
Желудок	CEA, CA19–9
Толстая кишка	CEA/*CA19–9*
Матка	SCC/*TPA*
Яичник	CA125/*CA19–9*
Хорион	HCG
Яички	AFP, HCG
Предстательная железа	PAP, PSA
Мочевой пузырь	*TPA*

Условные обозначения: **AFP** — α-fetoprotein — **АФП**; **CEA** — carcino-embryonic antigen — КЭАг; **HCG** — human chorionic gonadotropin — **ХГТ**; **NSE** — neuron-specific enolase — нейроноспецифическая енолаза; **PAP** — prostatase acid phosphate — кислая фосфатаза предстательной железы; **PSA** — prostate-specific antigen — специфический Аг предстательной железы; **SCC** — squamous cell carcinoma antigen — Аг плоскоклеточной карциномы; **TPA** — tumor-derived polypeptide antigen — полипептидный Аг опухолевого происхождения.

генных механизмов противоопухолевой защиты организма. В значительной мере это определяется генетической предрасположенностью.

Генетическая предрасположенность

Существует не менее 300 так называемых семейных форм злокачественных заболеваний. В ряде случаев генетическая природа предрасположенности к возникновению опухолей определена. К числу наиболее значимых относятся перечисленные ниже.

- Аномалии генов, осуществляющих репарацию ДНК. Это определяет повышенную чувствительность к канцерогенным эффектам ультрафиолетового облучения, химических воздействий, радиации и других факторов.
- Аномалии генов-супрессоров опухолевого роста:
  - † синдром *Ли-Фромени* (#151623, ℜ) — белок p53 (*191170; 17p13.105–p12, ген *TP53* [*P53*], ℜ);
  - † делеция 18q21.1 — гена-супрессора опухолевого роста *MADH4* при канцероматозе толстой кишки и поджелудочной железы;
  - † канцероматоз множественный 1 (*601728, 10q23, дефект гена *MMAC1* [*PTEN*]) — в различных опухолях с высокой частотой встречается потеря гетерозиготности в 10q23. Продукт гена подавляет рост клеток опухоли, противодействуя эффектам тирозинкиназы и может регулировать распространение клеток первичной опухоли и метастазов.
- Аномалии генов, ответственных за межклеточное взаимодействие, например кадгерина (Е-кадгерин, *192090, 16q22.1, ген *CDH1*, *UVO*, ℜ). Уменьшение экспрессии Е-кадгерина — один из главных молекулярных механизмов, вызывающих дисфункцию системы межклеточных спаек, распространение и метастазирование раковой опухоли.
- Другие генные и хромосомные дефекты:
  - † нейрофиброматозы I и II типа,
  - † по крайней мере, 4 локуса, вовлечённых в наследственный рак молочной железы:
    - ‡ локус *BRCA1* (113705, 17q),
    - ‡ локус *BRCA2* (600185, 13q12–q13),
    - ‡ ген *TP53* (191170, 17p),
    - ‡ ген рецептора андрогенов (313700, хромосома X), мутации в котором вызывают рак мужской молочной железы.
  - † синдром *Горлина–Гольца*: базальноклеточные эпителиомы (9q),
  - † семейный кишечный полипоз: аденомы толстой кишки (5q),
  - † семейный полиэндокринный аденоматоз,

† лейкозы — зарегистрированы различные хромосомные дефекты,

† различные перестройки в хромосомах 8 и 9 сопровождают многие наследственные формы меланом кожи.

ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

По данным ВОЗ, более 75% случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием химических факторов внешней среды. К возникновению опухолей приводят преимущественно факторы сгорания табака (примерно 40%); химические агенты, входящие в состав пищи (25–30%) и соединения, используемые в различных сферах производства (около 10%). Известно более 1500 химических соединений, обладающих канцерогенным эффектом. Из них не менее 20 определённо являются причиной опухолей у человека. Например, к ним отнесены 2-нафтиламин, бензидин, 2-аминотиофенил, вызывающие рак мочевого пузыря у работников анилинокрасочной и резиновой промышленности; компоненты синтеза поливинилхлорида, индуцирующие опухоли печени; бис-(хлорметил)-эфир, приводящий к возникновению рака бронхов и лёгких.

Наиболее опасные канцерогены относятся к нескольким классам химических веществ (рис. 17-1).

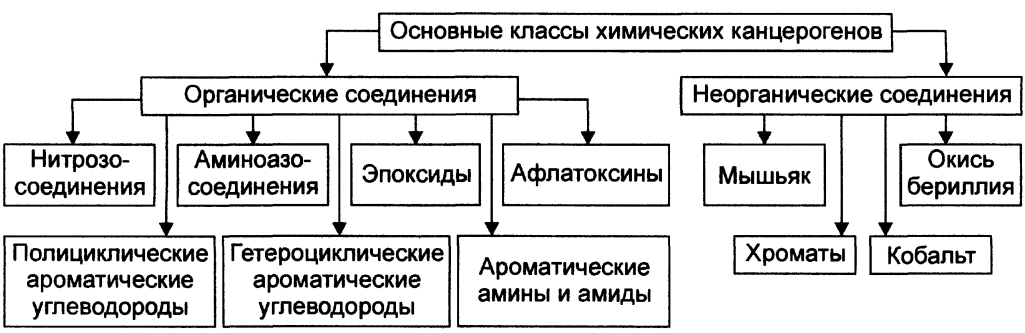


Рис. 17-1. Основные классы химических канцерогенов.

Органические химические канцерогены

• Полициклические ароматические углеводороды.

Наибольшей канцерогенной активностью среди них обладают 3,4-бензпирен, 20-метилхолантрен, диметилбензантрацен. Ежегодно в атмосферу промышленных городов выбрасываются сотни тонн этих и подобных им веществ.

• Гетероциклические ароматические углеводороды.

В эту группу входят дибензакридин, дибензкарбазол и другие соединения.

• Ароматические амины и амиды.

К ним относятся 2-нафтиламин, 2-аминофлюорен, бензидин и др.

- Нитрозосоединения. Наиболее опасные среди них — диэтилнитрозамин, диметилнитрозамин, нитрозометилмочевина.
- Аминоазосоединения.

  Высокоэффективными канцерогенами среди них считаются 4-диметиламиноазобензол и ортоаминоазотолуол.
- Афлатоксины — продукты метаболизма (производные кумаринов) плесневых грибов, в основном аспергилл *Aspergillus flavus* (отсюда название производимых ими веществ).
- Прочие органические вещества с канцерогенной активностью: эпоксиды, пластмассы, уретан, четырёххлористый углерод, хлорэтиламины и другие.

Неорганические канцерогены

Экзогенные: хроматы, мышьяк и его соединения, кобальт, окись бериллия, асбест и ряд других.

Эндогенные.

Эти соединения образуются в организме в результате физико-химической модификации продуктов нормального обмена веществ. Полагают, что такими потенциально канцерогенными веществами являются жёлчные кислоты, эстрогены, некоторые аминокислоты (тирозин, триптофан), липопероксидные соединения.

Этапы химического канцерогенеза

Сами по себе потенциально канцерогенные вещества не вызывают опухолевого роста. Поэтому их называют проканцерогенами, или преканцерогенами. В организме они подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами (рис. 17-2):

Считают, что конечными канцерогенами являются алкилирующие соединения, эпоксиды, диолэпоксиды, свободнорадикальные формы ряда веществ.

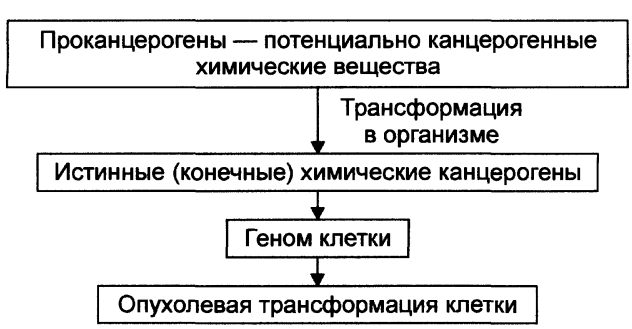


Рис. 17-2. Трансформация и реализация канцерогенного действия химических веществ.

По-видимому, именно они вызывают такие изменения в геноме нормальной клетки, которые ведут к её трансформации в опухолевую.

Выделяют два взаимосвязанных этапа химического канцерогенеза: инициации и промоции.

Этап инициации

На этапе инициации происходит взаимодействие конечного канцерогена с локусами ДНК, содержащими гены, контролирующие деление и созревание клетки (такие локусы часто называют протоонкогенами). Возможны два варианта взаимодействия: геномный и эпигеномный.

- Геномный механизм заключается в точковой мутации протоонкогена.
- Эпигеномный механизм характеризуется дерепрессией неактивного протоонкогена. Под действием химических канцерогенов протоонкоген превращается в онкоген, который и обеспечивает в последующем процесс опухолевой трансформации клетки. И хотя такая клетка ещё не имеет опухолевого фенотипа (её называют латентной опухолевой клеткой), процесс инициации уже необратим.

Инициированная клетка становится иммортализованной (бессмертной, от англ. *immortality* вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита *Хайфлика*: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50).

Этап промоции

Процесс промоции индуцируют различные канцерогенные агенты, а также клеточные факторы роста. На этапе промоции:

- осуществляется экспрессия онкогена;
- происходит неограниченная пролиферация клетки, ставшей генотипически и фенотипически опухолевой;
- формируется новообразование.

КАНЦЕРОГЕНЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

К канцерогенам биологической природы относят онкогенные (опухолеродные) вирусы. Роль вирусов в канцерогенезе привлекает внимание, с одной стороны, как самостоятельная проблема, а с другой, в связи с тем, что большое число клеточных протоонкогенов сходны с онкогенами ретровирусов.

Виды онкогенных вирусов

По типу вирусной нуклеиновой кислоты онкогенные вирусы подразделяют на ДНК-содержащие и РНК-содержащие.

- **ДНК-вирусы**

† Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК-онковируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, может осуществить опухолевую трансформацию клетки. Не исключают также, что один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена.

† К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые аденовирусы, паповавирусы и герпесвирусы.

Примеры

‡ Вирус *Эпстайна-Барр* (вызывающий развитие лимфом).

‡ Вирусы гепатита В и С, способные вызывать рак печени.

• **РНК-содержащие вирусы**

РНК-содержащие вирусы — ретровирусы. Это означает, что интеграция вирусных РНК-генов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образования ДНК-копий. Такая ДНК-копия может интегрироваться в геном клетки, экспрессироваться и обусловить её трансформацию в опухолевую.

Этапы вирусного канцерогенеза

- Проникновение онкогенного вируса в клетку.
- Включение вирусного онкогена в геном клетки.
- Экспрессия онкогена.
- Превращение клетки в опухолевую.
- Образование опухолевого узла.

ФИЗИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

К ним относятся, главным образом, радиационное и ультрафиолетовое излучения.

Виды физических канцерогенных агентов

Канцерогенными агентами физической природы являются:

- радиоактивное излучение веществ, содержащих ^{32}P, ^{131}I, ^{90}Sr и др.,
- рентгеновское излучение,
- поток нейтронов,
- α-, β- и γ-частицы,
- ультрафиолет.

У лиц, хронически, периодически или однократно подвергавшихся воздействию указанных агентов, часто возникают различные злокачественные новообразования. Так, у врачей-рентгенологов нередки лейкозы (в 8—9 раз чаще, чем у других врачей). У пациентов, лечившихся препаратами, содержащими радиоактивные вещества, с более высокой частотой, чем в общей популяции, возникают новообразования (например, опухоли печени у пациентов, которым неоднократно вводили рентгеноконтрастное вещество торотраст). У людей, подвергшихся воздействию радиации при нарушении технической безопасности или во время аварий на атомных реакторах, во время ядерных испытаний, а также при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки, онкологическая заболеваемость намного выше, чем в общей популяции.

Этапы физического канцерогенеза

Мишенью канцерогенных агентов физической природы также является ДНК. Допускается либо их прямое действие на ДНК, либо через посредники — своеобразные медиаторы канцерогенеза. К последним относят свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ.

- Первый этап физического канцерогенеза — инициация опухолевого роста. Он заключается в прямом или опосредованном воздействии агентов физической природы на ДНК. Это вызывает либо повреждение её структуры (генные мутации, хромосомные аберрации), либо эпигеномные изменения. Как первое, так и второе может привести к активации протоонкогенов и последующую опухолевую трансформацию клетки.
- Второй этап — промоции. На этом этапе канцерогенеза осуществляется экспрессия онкогена и модификация нормальной клетки в раковую. В результате последовательных циклов пролиферации формируется опухоль.

ТРАНСФОРМАЦИЯ

Несмотря на большое число канцерогенных агентов и разнообразие клинических форм опухолевого роста очевидно, что на уровне клетки происходит общее закономерное изменение — трансформация нормальной генетической программы в программу формирования опухолевого атипизма.

В основе опухолевой трансформации лежат стойкие изменения ДНК. При этом программа опухолевого роста становится фрагментом общей реализуемой клеткой программы, закодированной в её геноме.

Единый конечный результат действия канцерогенов различной природы (химической, биологической, физической) на клетки и как результат — их опухолевая трансформация, обеспечивается нарушением взаимодействия в клеточном геноме онкогенов и антионкогенов. Стимуляция канцерогенными агентами экспрессии онкогенов и/или депрессия антионкогенов и обеспечивает опухолевую трансформацию клеток.

Онкогены

Вирусные онкогены и контролирующие клеточный цикл и пролиферацию клеточные гены имеют как сходство, так и важные отличия. В связи с этим говорят о протоонкогенах и онкогенах.

Протоонкоген — ген нормального генома человека; участвует в регуляции пролиферации клеток. Продукты экспрессии протоонкогенов во многих случаях важны для нормальной дифференцировки клеток и межклеточных взаимодействий. В результате соматических мутаций протоонкоген может стать онкогенным. В этом случае к имени протоонкогена *может быть добавлена приставка* c- (от cellular — клеточный), *вирусные гомологи маркируют приставкой* v- (от viral — вирусный).

Онкоген

- Онкоген — один из генов, в обычных условиях (т.е. в качестве протоонкогена) кодирующий белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку клеточных популяций (протеинкиназы, ГТФазы, ядерные белки, факторы роста). Так, ген *c-erbB* кодирует рецептор фактора роста эпидермиса, а ген *erbA* — рецептор стероидных гормонов. У опухолевых ДНК-вирусов онкогены кодируют нормальные вирусные белки; онкогены, однако, могут спровоцировать — в случае их мутаций или активации ретровирусами — злокачественный рост. Идентифицировано множество онкогенов (например, *ras* [опухоли мочевого пузыря]); p53, мутантный ген хромосомы 17 (нормально принимает участие в репарации вызванных ультрафиолетом генных дефектов). Мутации p53 ответственны за развитие рака молочной железы, шейки матки, яичника, лёгкого; *RET* важен для морфогенетических процессов в эмбриогенезе, экспрессируется в озлокачествлённых С-клетках (продуцирующих кальцитонин) щитовидной железы, клетках феохромоцитомы. Малигнизирующие эффекты онкогенов могут быть усилены ретровирусами, так называемыми прыгающими генами, мутациями.
- Онкогены найдены в некоторых ДНКовых опухолевых вирусах. Они необходимы для репликации вируса (трансформирующий ген).
- К онкогенам относятся также гены вируса или ретровируса, вызывающие злокачественное перерождение клетки-хозяина, но необязательные для репликации вируса.

Онкосупрессоры

Трансформированные (опухолевые) клетки делятся бесконтрольно и неограниченно долго. Онкосупрессоры, или антионкогены (например, белок p53) тормозят их пролиферацию.

Белок p53 — один из важнейших регуляторов клеточного цикла. Этот белок специфически связывается с ДНК и подавляет рост клеток в фазе G_1.

Белок p53 регистрирует различные сигналы при воздействиях на клетку (вирусная инфекция, гипоксия) и состояние её генома (активация онкогенов, повреждения ДНК). При неблагоприятной информации о состоянии клетки p53 блокирует клеточный цикл до тех пор, пока нарушения не будут устранены. В повреждённых клетках содержание p53 возрастает. Это даёт клетке шансы восстановить ДНК путём блокирования клеточного цикла. При грубых повреждениях p53 инициирует самоубийство клетки — апоптоз. Опухоли (практически в 50%) сопровождаются мутациями гена p53. При этом, несмотря на возможные нарушения генома (включая изменения в количестве хромосом), клетки не входят в апоптоз, а вступают в беспрерывный клеточный цикл. Репертуар мутаций гена p53 широк. Они приводят к бесконтрольному размножению клеток при раке толстой кишки, печени, лёгкого, пищевода, молочной железы, глиальных опухолях мозга, опухолях лимфоидной системы. При синдроме *Ли—Фромени* врождённый дефект p53 является причиной высокой частоты развития карцином.

Белок p27 связывается с циклином и белками Cdk (от англ. *cyclin dependent protein kinase* циклин-зависимая протеинкиназа) и блокирует вхождение клетки в S-фазу цикла. Определение p27 используют при диагностике рака молочной железы. Снижение уровня p27 является прогностически неблагоприятным признаком.

ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Вне зависимости от конкретной причины опухолевой трансформации клетки, гистологической структуры и локализации новообразования, в процессе онкогенеза можно условно выделить несколько общих этапов (рис. 17-3).

- На первом этапе происходит взаимодействие канцерогенов химической, физической и биологической природы с протоонкогенами и антионкогенами (онкосупрессорами) генома нормальной клетки.
- В результате такого взаимодействия на втором этапе канцерогенеза подавляется активность онкосупрессоров, а также происходит трансформация протоонкогенов в онкогены. Экспрессия онкогена — необходимое и достаточное условие для трансформации нормальной клетки в опухолевую.
- В результате подавления активности онкосупрессоров и экспрессии онкогенов на третьем этапе синтезируются и реализуют свои эффекты (непосредственно или с участием клеточных факторов роста и рецепторов к ним) онкобелки. С этого момента генотипически изменённая клетка приобретает опухолевый фенотип.
- На четвёртом этапе опухолевая клетка начинает бесконтрольно пролиферировать, что ведёт к формированию новообразования (опухолевого узла).

Рис. 17-3. Общие этапы канцерогенеза.

АТИПИЗМ ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТОК

Общая характерная черта трансформированных клеток — опухолевый атипизм. Опухолевый атипизм проявляется большим числом признаков, характеризующих рост, структуру, метаболизм и функции клеток.

Атипизм роста

Атипизм клеточного роста характеризуется своеобразием пролиферации опухолевых клеток, расстройствами их дифференцировки, инвазивным ростом, метастазированием и рецидивированием (рис. 17-4).

• Атипизм пролиферации

В опухоли значительно увеличено количество делящихся клеток. Если в обновляющихся нормальных эпителиях число пролиферирующих клеток не превышает 5%, то в опухолях это значение составляет 40—60%, а в некоторых опухолях до 100%.

Рис. 17-4. Проявления атипизма роста опухолей.

Увеличение числа делящихся клеток ведёт к быстрому нарастанию массы солидной опухоли или суммарного количества клеток (например, лейкозных) при гемобластозах.

• **Атипизм дифференцировки**

Заключается в частичном или полном подавлении процесса созревания (дифференцировки) опухолевых клеток.

• **Инвазивный рост**

Характеризуется проникновением клеток опухоли в окружающие нормальные ткани. Сочетается с их деструкцией. Наиболее вероятные причины инвазивного роста представлены на рис. 17-5.

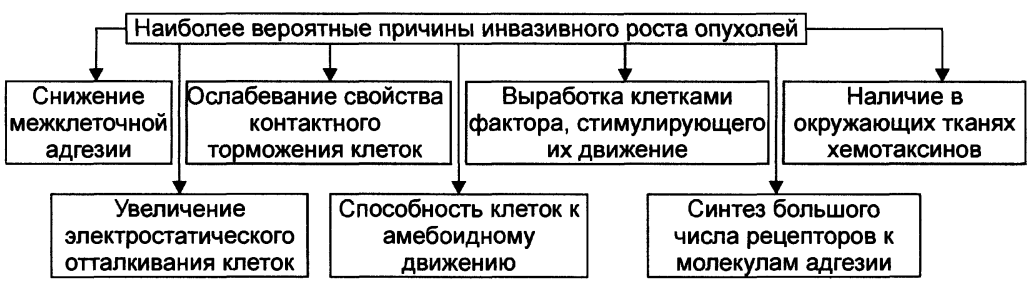


Рис. 17-5. Наиболее вероятные причины инвазивного роста опухолей.

• Уменьшение (в 3–6 раз по сравнению с нормальной тканью) сил сцепления (адгезии) между клетками опухоли и отделением в связи с этим клеток от опухолевого узла. Это обусловлено:

† Дефицитом в межклеточном пространстве и на поверхности опухолевых клеток молекул адгезии (например, кадгеринов, катенинов, ламинина, фибронектина, витронектина).

† Повышенным гидролизом органических молекул межклеточного вещества ферментами, высвобождаемыми опухолевыми и другими клетками.

• Увеличение отрицательного заряда внешней поверхности опухолевых клеток в связи с фиксацией на ней отрицательно заряженных радикалов и уменьшением содержания катионов (Ca^{2+}, Na^{+} и др.). Это способствует электростатическому отталкиванию их друг от друга и отдалению от опухолевого узла.

• Появление у опухолевых клеток способности к амебоидному движению. Этому способствуют изменение физико-химических свойств цитолеммы (напри-

мер, снижение поверхностного натяжения) и цитозоля (облегченный переход из состояния геля в золь и наоборот).

- Синтез клетками опухоли большого количества рецепторов к лигандам молекул адгезии, в том числе — к межклеточному фибронектину, ламинину базальных мембран и внеклеточного матрикса, коллагену, витронектину. Это способствует прикреплению клеток новообразования к неклеточным структурам и перемещению по их поверхности.

Вышеназванные процессы обеспечивают как инвазивный рост опухоли, так и появление метастазов (см. ниже).

Метаболический атипизм

Атипизм обмена веществ (метаболический, биохимический) заключается в существенном изменении всех видов обмена: нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов, жидкости, витаминов. В связи с этим закономерно изменяются и физико-химические параметры опухолевых клеток и новообразования в целом.

• Атипизм обмена нуклеиновых кислот

В опухоли увеличен синтез ДНК и РНК.

Причина

Экспрессия онкогенов, а также, по-видимому, и некоторых других генов опухолевой клетки. Экспрессии генов в клетках бластомы существенно облегчена благодаря:

† уменьшению содержания в них гистонов и других ядерных белков, выполняющих роль супрессоров синтеза ДНК;

† увеличению кинетической активности ДНК- и РНК-полимераз и других ферментов метаболизма нуклеиновых кислот.

• Атипизм белкового обмена

Проявления

† Усиление включения аминокислот в реакции протеосинтеза (феномен «опухоль — ловушка азота»).

† Интенсификация синтеза различных классов белков (структурных, ферментов, онкобелков и других) при одновременном уменьшении или прекращении синтеза ряда иных белков (например, гистонов).

† Изменение антигенного профиля опухолей. Это обусловлено модификациями макромолекул белка.

Нарушения метаболизма белка в новообразованиях, с одной стороны, обеспечивают реализацию большинства других проявлений их атипизма, лежащих в основе прогрессирующего опухолевого роста, а с другой — способствуют активации механизмов антибластомной защиты организма, обус-

ловленной появлением у клеток опухоли Аг, не свойственных нормальным аутологичным клеткам.

• Атипизм обмена углеводов

Метаболизм углеводов в опухолях характеризуется рядом особенностей.

Проявления

† Активация реакций транспорта и утилизации клетками бластомы глюкозы (феномен «опухоль — ловушка углеводов»). При этом выявляется три важных закономерности метаболизма глюкозы в опухолевых клетках.

‡ Возрастание в несколько раз включения глюкозы в реакции гликолиза.

‡ Устранение феномена торможения гликолитического окисления глюкозы в аэробных условиях (отрицательный эффект *Пастера*). Это обусловлено снижением активности цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы при одновременной существенной активации лактатдегидрогеназы. В связи с этим в опухолевых клетках интенсивно накапливается молочная кислота.

‡ Отсутствие феномена активации потребления глюкозы в процессе тканевого дыхания при оксигенации опухолевых клеток, что свойственно нормальным.

† Уменьшение относительной доли тканевого дыхания при ресинтезе АТФ. Если в норме тканевое дыхание обеспечивает этот процесс на 80—85%, то в опухолях — лишь на 10—50%.

† Интенсификация процесса прямого окисления углеводов в пентозофосфатном цикле.

Причины

† Увеличение содержания и/или активности ферментов гликолиза в цитозоле.

† Повышение эффективности механизмов транспорта глюкозы в них.

Последствия

† Обеспечение энергией значительно интенсифицированных пластических процессов.

† Существенное повышение устойчивости клеток новообразования к гипоксии и гипогликемии, а следовательно — увеличение их выживаемости.

† Активация реакций пентозофосфатного цикла способствует синтезу пентоз, необходимых для построения нуклеиновых кислот.

• Атипизм обмена липидов

Проявления

† Значительное усиление утилизации ВЖК и холестерина (опухоль как «ловушка липидов»).

† Активация синтеза липидных структур клеток.

† Интенсификация процессов липопероксидации.

Причины

† Повышение в опухолевых клетках активности и/или содержания ферментов метаболизма липидов.

† Подавление и/или истощение содержания в опухолях факторов антиоксидантной защиты.

Изменение липидного метаболизма в новообразованиях направлено на энергетическое и пластическое обеспечение усиленных анаболических процессов, реакций синтеза структур интенсивно делящихся бластомных клеток. Подобные отклонения в опухолях нередко сочетаются с торможением развития атеросклеротических изменений в стенках сосудов у онкологических больных.

• Атипизм обмена ионов и воды

В новообразованиях наблюдается избыточное (в сравнении с нормальными аутологическими тканями) накопление ряда ионов и воды, а также изменение соотношения отдельных ионов как в цитозоле бластомных клеток, так и межклеточной жидкости. Например, в ткани ряда опухолей увеличивается $[K^+]$ и $[Cu^{2+}]$. Наряду с этим отмечается уменьшение уровня кальция, а в некоторых бластомах — $[Na^+]$, магния, цинка и других.

Причины

† Дефекты структуры клеточных мембран.

† Изменение активности и содержания ферментов транспорта ионов (например, снижение активности Na^+,K^+-АТФазы, Ca^{2+}-АТФазы и др.).

† Повышение осмотического давления в опухолевых клетках.

† Разрушение клеток.

Отклонения характера обмена ионов и воды в новообразованиях способствует реализации других видов атипизма: роста, функции и структуры. Это, в свою очередь, повышает приспособляемость опухоли.

• Атипизм обмена витаминов

Особенности обмена витаминов в опухолевой ткани изучены недостаточно.

Проявления

† Многие витамины интенсивно захватываются клетками бластомы. Полагают, что витамины в опухоли используются в качестве предшественников различных коферментов (как и в нормальных клетках), а также — субстратов обмена веществ и пластических процессов, обеспечивающих интенсивный рост и деление бластомных клеток.

† Различные опухоли являются «ловушкой» жирорастворимого витамина Е. Он обладает антиоксидантной активностью в связи с его способностью

нейтрализовать свободнорадикальные агенты и способствовать стабилизации клеточных мембран. По-видимому, это является одним из механизмов повышения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическим воздействиям.

• Общие признаки обменного атипизма

Помимо указанных выше особенностей отдельных направлений метаболизма, для новообразований в целом характерны некоторые общие проявления атипизма обмена веществ (рис. 17-6). К наиболее значимым среди них относят следующие:

† Активное включение в метаболизм опухолей аминокислот, липидов, углеводов, ионов и других веществ (опухоль как «метаболическая ловушка»). Это обеспечивает значительное усиление (в связи с интенсивной пролиферацией бластомных клеток) пластических процессов необходимыми веществами и энергией.

† Преобладание в новообразовании анаболических реакций над катаболическими.

† Утрата специализации клеток новообразования по сравнению с нормальными — дифференцированными. Это связано с прекращением (или нарушением) синтеза в опухолевых клетках ряда важных для нормального метаболизма ферментов (например, глицерофосфатдегидрогеназы, что ведёт к доминированию гликолитического ресинтеза АТФ).

† Снижение эффективности местной регуляции обмена веществ на основе механизма обратной связи.

† «Ускользание» метаболизма новообразований от системных — нейрогенных и гормональных — регуляторных влияний. Последнее вызвано, в частности, существенными изменениями рецепторного и пострецепторного аппарата регуляции обмена в клетках бластомы.

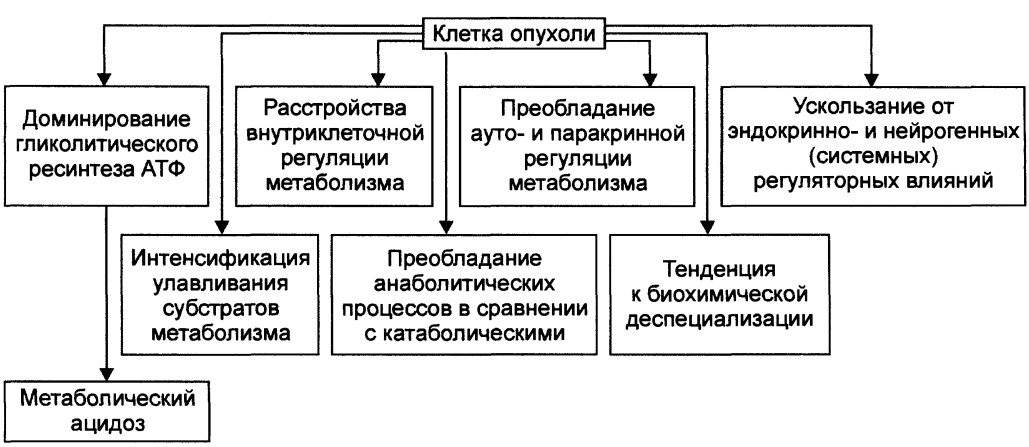


Рис. 17-6. Общие проявления метаболического атипизма в клетках опухоли.

† Переход опухолевых клеток на более архаичные варианты механизмов регуляции: аутокринный (внутриклеточное управление метаболическими реакциями с помощью веществ, образуемых самой клеткой) и паракринный (управление с помощью веществ — цитокинов, образуемых соседними клетками).

В целом указанные и другие проявления атипизма обмена веществ в опухоли создают условия для существенного повышения её «конкурентоспособности» и выживаемости в организме.

Атипизм функций

Обычно функции клеток новообразования снижены и/или качественно изменены, реже — повышены.

• **Гипофункция**

Как правило, отдельные опухолевые клетки и новообразование в целом характеризуются пониженным функционированием.

• **Гиперфункция**

Нередко наблюдаются признаки гиперфункции как отдельных раковых клеток, так и опухоли в целом. Обычно речь идет о неадекватной потребностям организма продукции каких-либо веществ. Так, ряд гормональноактивных новообразований желёз внутренней секреции в избытке синтезируют гормоны. К таким опухолям относятся феохромоцитомы, кортикостеромы и альдостеромы (опухоли коркового вещества надпочечников), инсулома (опухоль из β-клеток поджелудочной железы), раки щитовидной, паращитовидных и других эндокринных желёз.

• **Дисфункция**

В некоторых опухолях выявляются признаки, не свойственные для нормальных аутологичных тканей. Так, низкодифференцированные клетки карциномы желудка иногда начинают продуцировать коллаген, рака лёгкого — гормоны аденогипофиза или биогенные амины.

Причина: экспрессия в опухолевых клетках генов, программирующих синтез белков, специфичных для клеток других, чем клетки опухоли, типов.

Таким образом, атипизм функции опухолей обусловливает нарушение деятельности тканей и органов, которые они поражают, а также — расстройство жизнедеятельности организма-опухоленосителя. С учётом этого в онкологии сложилось представление об опухолевой болезни.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Метастазирование — одно из фатальных проявлений атипизма опухолевого роста — перенос клеток бластомы на расстояние от основного (материнского)

узла и развития опухоли того же гистологического строения в другой ткани или органе.

Пути метастазирования

- Лимфогенный (с током лимфы по лимфатическим сосудам). Это наиболее частый путь метастазирования опухолей, особенно карцином. Даже при небольшом размере новообразования возможен перенос отдельных его клеток по лимфатическим сосудам и фиксация их в регионарных и отдалённых лимфоузлах.
- Гематогенный (с током крови по кровеносным сосудам). Этим путём чаще метастазируют клетки сарком.
- Тканевой или имплантационный. Метастазирование таким путём осуществляется при соприкосновении опухолевой клетки с поверхностью нормальной ткани или органа (например, при контакте рака желудка с поверхностью брюшины или рака лёгкого с плеврой); при имплантации бластомных клеток, находящихся в жидкостях организма, например, брюшной, плевральной полости, в ликворе и др., на поверхность органов, соответственно брюшной и грудной полости, спинного и головного мозга.
- Нередко опухоли метастазируют по нескольким путям одновременно или последовательно.

Этапы метастазирования

Этапы лимфо- и гематогенного метастазирования приведены на рис. 17-7.

- Отделение злокачественной клетки от опухоли и её инвазия в стенку лимфатического или кровеносного сосуда (*интравазация*).
- Эмболия — циркуляция в лимфатических и кровеносных сосудах опухолевой клетки с последующей её имплантацией на внутренней поверхности эндотелия стенки сосуда. Этот этап метастазирования осуществляется благодаря действию нескольких факторов:
  - † Снижению эффективности антицеллюлярных механизмов противоопухолевой защиты организма.
  - † Экранированию Аг опухолевых клеток фибриновой плёнкой, образующейся на их поверхности.
- Инвазия опухолевых клеток в стенку сосуда и далее — в окружающую их ткань (экстравазация). В последую-

Рис. 17-7. Этапы лимфо- и гематогенного путей метастазирования опухолей.

щем клетки пролиферируют и формируют ещё один опухолевый узел — метастаз.

Метастазы характеризуются органной избирательностью метастазирования (тропность). Так, клетки рака лёгкого чаще метастазируют в кости, печень, головной мозг; рака желудка — в яичники, ткани дна таза; рака молочной железы — в кости, лёгкие, печень. Подобную тропность метастазирования определяют факторы, перечисленные на рис. 17-8.

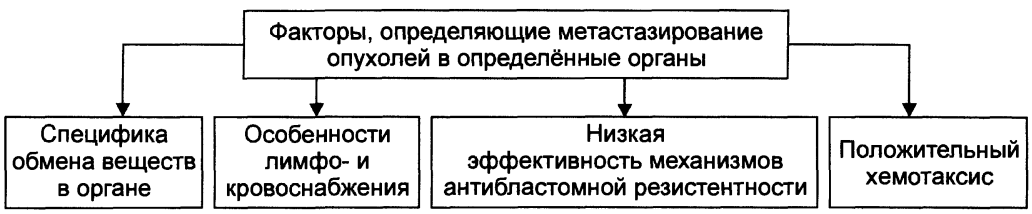


Рис. 17-8. Факторы, определяющие адресное метастазирование опухолей.

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ

Рецидивирование — повторное развитие новообразования того же гистологического строения на прежнем месте после его удаления или деструкции.

Причиной рецидивирования являются опухолевые клетки, оставшиеся в ткани при неполном удалении новообразования, либо в связи с предшествующей эксцизии инвазией отдельных клеток бластомы в окружающую нормальную ткань.

Допускается также возможность внедрения в геном нормальной клетки в зоне роста новообразования содержащего онкогены участка ДНК из разрушившихся при хирургическом удалении или хемо- и лучевой терапии клеток бластомы.

Повторное развитие опухоли нередко характеризуется ускоренным её ростом. Это является результатом, с одной стороны, повреждения местных тканей в ходе хирургического или иного вмешательства, а с другой — снижения эффективности факторов системы ИБН.

ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

Изменения в геноме, приводящие к трансформации нормальной клетки в опухолевую — лишь первый этап на пути дальнейшей модификации генома. В генетической программе клетки, ставшей опухолевой, постоянно происходят изменения, в основе которых лежат мутации.

- Фенотипически это проявляется изменением биохимических, морфологических, электрофизиологических и функциональных признаков опухоли.
- Изменения различных свойств клеток бластомы происходят независимо друг от друга, поскольку мутации каждого отдельного гена автономны.

- Сроки изменений свойств разных клеток бластомы сильно варьируют. В связи с этим признаки их появляются и изменяются без какой-либо закономерной хронологии.
- При опухолевой прогрессии создаются клоны клеток с самой различной комбинацией признаков (феномен клональной селекции бластомы). В связи с этим разные субклоны клеток одного новообразования могут весьма существенно отличаться друг от друга.
- Модификации в геноме опухолевой клетки наследуются, т.е. передаются дочерним клеткам.

Указанные выше отклонения генотипа и фенотипа клеток бластомы были описаны американским патологом Л. Фулдсом (1969) и названы феноменом опухолевой прогрессии.

Опухолевая прогрессия — генетически закреплённое, наследуемое опухолевой клеткой и необратимое изменение одного или нескольких свойств клетки.

Высокая и постоянная изменчивость разных свойств опухолей, с одной стороны, делает их гетерогенными, а с другой — способствует их адаптации к меняющимся условиям — недостатку кислорода, субстратов обмена веществ, а в ряде случаев — к ЛС. Последнее называют ускользанием опухоли от лечения. Это требует постоянной коррекции схемы лечения пациентов, а нередко — смены ЛС.

В целом процесс опухолевой прогрессии, способствуя высокой приспособляемости новообразований, создаёт условия для нарастания степени их атипизма и, следовательно — их злокачественности (рис. 17-9).

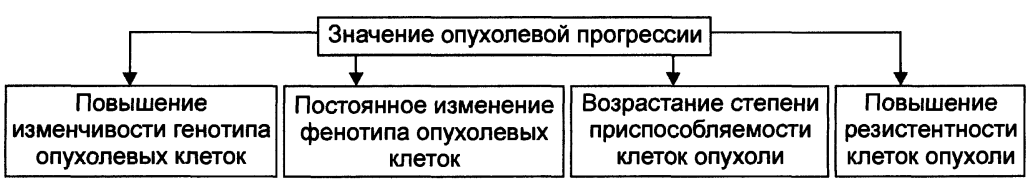


Рис. 17-9. Значение опухолевой прогрессии.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА

Возникновение и развитие опухоли в организме не является абсолютно автономным процессом. Сам факт трансформации нормальной клетки в опухолевую и дальнейший её рост — реакция организма на действие различных факторов внешней и внутренней среды: канцерогенов химической, биологической и физической природы.

Взаимодействие опухоли и организма осуществляется при участии всех физиологических систем — нервной, эндокринной, ИБН, кровообращения и

других. Воздействие организма на новообразование может осуществляться через изменение кровоснабжения и иннервации новообразования и окружающих его тканей, действия на него БАВ (гормонов, медиаторов, цитокинов и других), факторов системы ИБН (Ig, лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, гуморальных факторов системы неспецифической защиты организма) и других.

Результат взаимодействия опухоли и организма может быть различным.

- Гибель бластомных клеток. Это наблюдается наиболее часто. В организме среди большого числа постоянно образующихся различных клеток-мутантов имеются и опухолевые. Однако они, как правило, сразу же обнаруживаются и уничтожаются при участии факторов системы ИБН.
- Латентное, «дремлющее» состояние опухолевых клеток. Они делятся, образуя сравнительно небольшой клон бластомных клеток, не имеющих стромы. Трофика их обеспечивается за счёт диффузии веществ, содержащихся в межклеточной жидкости. Как правило, при этом не наблюдается признаков инвазии клеток бластомы в окружающую нормальную ткань. Такую форму опухолевого роста обозначают как неинвазивную, или «рак на месте» — *cancer in situ*. Подобное состояние может наблюдаться в течение ряда лет. Оно может завершиться либо гибелью клеток бластомы (при активации факторов системы ИБН), либо интенсификацией её роста — приобретением способности к инвазии в окружающие ткани, метастазированию и другим (при снижении эффективности факторов системы ИБН).
- Прогрессирующее формирование новообразования с нарастанием степени его атипизма. При этом условно можно выделить две разновидности воздействия опухоли на организм: местное и общее.
  - † Местные эффекты новообразования характеризуется следующими феноменами:
    - ‡ инвазивным ростом, сочетающимся со сдавлением и деструкцией окружающей нормальной ткани, нарушением микрогемо- и лимфоциркуляции, развитием недостаточности ткани или органа;
    - ‡ образованием и выделением в межклеточную жидкость метаболитов, в том числе обладающих свойствами БАВ (гормонов, факторов роста, ферментов, иммунодепрессантов и др.), способных вызвать дисфункцию органов;
    - ‡ подавлением активности местных факторов системы ИБН — фагоцитирующих клеток, лимфоцитов, лизоцима, ИФН и других, что способствует прогрессии опухолевого роста, а также развитию воспаления.
  - † Системное влияние новообразований проявляется развитием ряда общих неспецифических синдромов. Их называют паранеопластическими. К наиболее клинически значимым паранеопластическим синдромам относятся кахексия и иммунопатологические состояния.

Кахексия

Кахексия у онкологических больных характеризуется общей слабостью и значительным похуданием.

Причины

- Поглощение опухолевыми клетками субстратов метаболизма и пластических процессов, что существенно расстраивает обмен веществ в организме в целом.
- Интоксикация организма продуктами распада опухоли и окружающих её тканей.
- Избыточное образование макрофагами и моноцитами организма фактора некроза опухоли α (ФНОα). Последний усиливает катаболизм липидов в организме, в связи с чем этот фактор называют также кахектином.
- Снижение аппетита, что связывают с опухолевой интоксикацией организма и психической депрессией пациентов.
- Болевой синдром (при распаде опухоли, сдавлении ею окружающих тканей или прорастании в них).
- Кровотечение из распадающейся ткани новообразования или аррозированных стенок сосудов при инфильтрации их опухолью.
- Нарушения питания, пищеварения и всасывания веществ в желудке и/или кишечнике при развитии в них опухолей или их метастазов.

Иммунопатологические состояния

У онкологических больных часто развиваются различные инфекции вследствие наличия у них своеобразного синдрома приобретённого иммунодефицита.

Причины

- Антигенная перегрузка иммунной системы различными белками, образующимися при распаде опухолей.
- Иммуносупрессивное действие избытка глюкокортикоидов, обнаруженного при росте опухолей (что связывают с развитием стрессорного состояния).
- Повышение активности Т-супрессоров при росте некоторых опухолей (например, гепатом).
- Дефицит субстратов, необходимых для пролиферации и дифференцировки иммуноцитов.

У онкологических больных находят и другие иммунопатологические состояния: аллергические реакции, болезни иммунной аутоагрессии, патологическая толерантность.

Другие паранеопластические синдромы

- Психоневрологические синдромы (психозы, слабоумие, невропатии, нейро-трофические расстройства).
- Эндокринопатии. Являются результатом нарушения продукции, инкреции и эффектов гормонов, выделяемых как гормональноактивными опухолями так и непоражёнными бластомой эндокринными железами.
- Тромбогеморрагические синдромы.
- Анемии.

Подробное описание этих и других паранеопластических синдромов приводятся в соответствующих клинических руководствах.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА

Воздействие на организм канцерогенных агентов, активация онкогенов и даже образование опухолевой клетки далеко не всегда приводят к формированию опухоли. Это возможно лишь при наличии важного условия — снижения эффективности механизмов противоопухолевой защиты, обеспечивающих антибластомную резистентность организма.

Антибластомная резистентность — свойство организма препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном; обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию; обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост.

Различают антиканцерогенные, антимутационные и антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты (рис. 17-10).

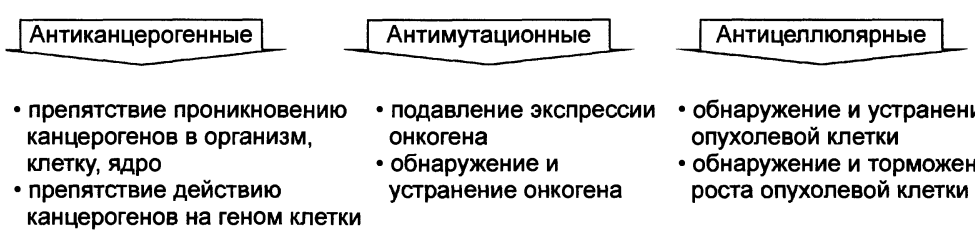


Рис. 17-10. Механизмы противоопухолевой защиты организма.

Антиканцерогенные механизмы

Антиканцерогенные механизмы обеспечивают торможение и/или блокаду проникновения канцерогенов в клетку, её ядро, действие их на геном и инактивацию и элиминацию бластомогенных агентов из клетки и организма.

- Механизмы, препятствующие действию химических канцерогенных факторов

† Физико-химическая фиксация (например, глюкуронизация, сульфатирование) и удаление из организма (с мочой, экскрементами, слюной, жёлчью, потом).

† Поглощение канцерогенов в процессе фагоцитоза, сочетающееся с их инактивацией и разрушением.

† Инактивация бластомогенных агентов как гаптенов при помощи АТ и Т-лимфоцитов с последующей их деструкцией и элиминацей из организма.

† Конкурентная блокада неканцерогенными метаболитами клеточных рецепторов, с которыми способны взаимодействовать истинные бластомогенные вещества.

† Разрушение и/или инактивация канцерогенов в клетках и биологических жидкостях в процессе их окисления, восстановления, деметилирования, глюкуронизации, сульфатирования.

† Ингибирование («гашение») свободных радикалов и гидроперекисей органических и неорганических соединений ферментативными и неферментными факторами антиоксидантной защиты.

• Механизмы, препятствующие действию онкогенных вирусов

† Инактивация вирусов Ig, образуемыми плазматическими клетками под влиянием антигенных вирусных белков. Ig взаимодействуют с вирусом и препятствуют его контакту с рецепторами мембран клеток. Это предотвращает проникновение нуклеиновой кислоты вируса в ядро клетки (трансфекцию) и её опухолевую трансформацию.

† Ингибирование ИФН — белками, тормозящими или блокирующими процесс внутриклеточной репликации вирусов.

† Обнаружение и разрушение вируссодержащих клеток организма неспецифическими цитолитическими клетками. Такой способностью обладают естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты, мононуклеарные фагоциты.

• Механизмы, препятствующие действию канцерогенов физической природы

† Улавливание и/или инактивация свободных радикалов кислорода, липидов, других органических и неорганических веществ.

Такими свойствами обладают:

‡ СОД, катализирующая реакцию взаимодействия радикалов O_2 при участии H^+ с образованием H_2O_2.

‡ Неферментные «гасители» радикалов, например токоферолы, соединения глутатиона.

† Разрушение перекисей и гидроперекисей различных веществ (кислорода, липидов, белков). К эндогенным антиперекисным агентам относятся каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктаза.

Если антиканцерогенные механизмы оказались неэффективными, то бластомогенные агенты активируют онкогены.

Антимутационные механизмы

Антимутационные механизмы обеспечивают обнаружение, устранение или подавление активности онкогенов. Реализуются антимутационные механизмы при участии онкосупрессоров и систем репарации ДНК.

При недостаточности антимутационных механизмов и активации онкогенов нормальная клетка приобретает опухолевый генотип и характерные для него фенотипические признаки. Это служит сигналом для включения антицеллюлярных механизмов противоопухолевой защиты.

Антицеллюлярные механизмы

Антицеллюлярные механизмы обеспечивают обнаружение и разрушение генотипически и фенотипически чужеродных для организма опухолевых клеток или торможения их роста. Сигналом для активации антицеллюлярных механизмов противоопухолевой защиты организма является генетическая чужеродность клеток бластомы.

Различают неиммунные (неспецифические) и иммунные (специфические) антицеллюлярные механизмы.

- **Неиммунные механизмы**

  Эти механизмы осуществляют надзор за сохранением нормального (индивидуального и однородного) клеточного состава организма. Реализуют эти механизмы как клетки, так и гуморальные факторы.

  † Канцеролитические клетки: фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты.

  † ФНОα.

  Онколитический эффект ФНОα обеспечивается благодаря его комплексному действию:

  ‡ усилению образования активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами, находящимися в ткани новообразования;

  ‡ активации процесса тромбообразования в микрососудах опухоли, её ишемии и некроза;

  ‡ активации секреции лейкоцитами цитокинов с высоким канцеролитическим эффектом (например, ИЛ и ИФН).

  † Факторы аллогенного торможения и деструкции генетически чужеродных клеток. Такими факторами являются специфические для каждого типа клеток метаболиты, а также некоторые цитокины. Воздействие их на единичные опухолевые клетки обусловливают нарушение метаболизма в них, функции и, в конце концов, гибель их.

† Факторы контактного торможения, подавляющие перемещение и пролиферацию опухолевых клеток.

† α-ЛП сыворотки крови и других биологических жидкостей. Доказано их прямое канцеролитическое действие в культуре опухолевых клеток и отсутствие его в культуре нормальных клеток. У пациентов с новообразованиями уровень α-ЛП крови существенно снижен.

Указанные (а также некоторые другие) неспецифические антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты имеют важное значение. Однако эти механизмы недостаточно эффективны. Многие опухолевые клетки способны ускользать от их действия. В связи с этим важное значение в системе противоопухолевой защиты принадлежат специфическим факторам.

• **Иммунные механизмы**

Эти механизмы реализуют клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

† Цитотоксические Т-лимфоциты, стимулированные опухолевыми Аг Т-киллеры оказывают цитолитический эффект двояко:

‡ при непосредственном контакте с опухолевой клеткой;

‡ опосредованно (дистантно) путём выделения в биологические жидкости организма различных цитотоксических агентов.

† Специфические АТ, вырабатываемые плазматическими клетками в связи с появлением в организме опухолевых Аг.

Цитотоксический эффект противоопухолевых АТ эффективен в основном в отношении отдельных бластомных клеток (например лейкозных). Это объясняется возможностью контакта антигенных детерминант опухолевой клетки и молекулами АТ. Клетки, находящиеся в составе опухолевого узла, мало доступны для Ig.

Почему же столь мощные антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты не всегда эффективны? Этому есть несколько причин:

† Канцерогенные агенты, вызывая опухоли, одновременно существенно подавляют и активность факторов антибластомной защиты.

† Новообразование обусловливает развитие патологической толерантности к нему. Это достигается путём:

‡ потенцирования состояния иммунодепрессии,

‡ экранирования антигенных детерминант бластомы,

‡ блокады рецепторов киллеров свободными (отделившимися от опухолевых клеток) антигенными структурами, а также некоторыми другими путями.

† В опухолевых клетках антигенные детерминанты часто мало- или недоступны для контакта с Ig и специфическими Т-киллерами.

† Аг опухоли могут быть «своими» для иммунной системы, и поэтому бластомные клетки не подвергаются уничтожению. Примером могут служить обнаруживаемые в некоторых опухолях эмбриональные белки, к которым имеется физиологическая толерантность.

† Клетки новообразования способны менять свой антигенный профиль. В основе этого лежит высокая степень опухолевой прогрессии, обусловленная постоянно происходящими мутациями различных генов клеток бластомы.

Принципы профилактики и терапии

ПРОФИЛАКТИКА ОПУХОЛЕЙ

Цель профилактики новообразований:

- предупредить действие на клеточный геном клеток канцерогенов,
- значительно снизить их бластомогенное действие и предотвратить тем самым возникновение опухолевой клетки.

Мероприятия

Для достижения этой цели проводят различные мероприятия.

- Снижение содержания или устранение в окружающей человека среде канцерогенных агентов. Достигается с помощью различных методов, например, совершенствованием технологических промышленных, сельскохозяйственных и бытовых процессов, сопровождающихся образованием канцерогенных агентов или применением веществ, потенциально способных вызвать опухоли. Для этого же предпринимают меры по удалению, изоляции, инактивации и разрушению канцерогенных агентов, способных вызвать новообразования, в воздухе, воде, продуктах питания, косметических средствах.
- Индивидуальную защиту организма, особенно на производстве (например, с помощью специальной одежды, респираторов, дистанционных манипуляторов и др).
- Повышение общей и противоопухолевой устойчивости организма.

  В значительной степени это достигается путём реализации здорового образа жизни, подразумевающего отказ от курения и злоупотребления алкоголем, систематизированные занятия физкультурой и спортом, упорядоченное питание. Указанные и многие другие меры способствуют поддержанию высокой активности специфических и неспецифических факторов системы ИБН.
- Своевременное (максимально раннее) обнаружение и ликвидацию так называемых предопухолевых состояний. К ним относятся очаги избыточной клеточной пролиферации (например, эпителия в участках хронического

воспаления); гипертрофии и гиперплазии тканей при эндокринопатиях (например, в молочных железах, матке, предстательной железе). Названные и другие изменения могут быть выявлены при систематизированных и тщательно проводимых массовых профилактических осмотрах и исследованиях, особенно у пожилых людей, а также у пациентов, страдающих нарушением функций эндокринных желёз, иммунопатологическими расстройствами, имеющих профессиональные вредности и у других подобных групп населения.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Общие подходы

- **Лечение опухолей** может быть радикальным и паллиативным.
  - † **Радикальное лечение** направлено на ликвидацию опухоли и предполагает возможность полного выздоровления либо длительной ремиссии.
  - † **Паллиативное лечение** применяют при невозможности проведения радикальной терапии. Лечение приводит к удлинению жизни и уменьшению страданий. Риск рецидива достаточно велик, хотя первоначально больной может чувствовать себя полностью здоровым.
- **Программа лечения** включает сочетание хирургического, лучевого лечения, химиотерапию и (в некоторых случаях) использование модификаторов биологического ответа (иммуномодуляторы).
- **Индивидуальность лечения**. Лечение следует планировать с учётом специфических нужд данного больного. Составление плана терапии и его выполнение облегчает координацию усилий патологоанатома, онколога, лучевого терапевта и других специалистов.

Большинство онкологических больных лечат хирургически и с применением лучевой терапии, химиотерапии и иммунотерапии. Выбор метода лечения зависит от характера заболевания, стадии, гистологического типа опухоли, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний и цели лечения (излечение или паллиативное вмешательство).

- **Хирургическое вмешательство** и **лучевая терапия** воздействует на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы. Ни тот, ни другой метод не влияет на области отдалённого распространения.
- **Химиотерапия и иммунотерапия** — системные методы лечения, способны воздействовать на области отдалённого распространения.
- **Дополнительное лечение** — системная терапия, применяемая после местного лечения (например, резекции) при высоком риске наличия микроскопического очага в лимфатических узлах или отдалённых органах. У значительной части таких больных развивается рецидив, цель дополнительного лечения — уничтожение этих удалённых и микроскопических очагов опухоли.

- **Комплексное лечение** использует преимущества каждого метода лечения для компенсации недостатков других.

Примеры

† **Рак молочной железы**. Для местного лечения применяют хирургическое вмешательство (мастэктомия, тилэктомия) плюс облучение. Для определения состояния подмышечных лимфатических узлов применяют хирургическое вмешательство, послеоперационная химиотерапия необходима для уменьшения вероятности метастазирования опухоли у больных с поражёнными узлами.

† **Опухоль лёгких**. Предоперационное облучение в ряде случаев уменьшает размер опухоли и делает её операбельной.

† **Саркома конечности**. Для диагностики применяют инцизионную биопсию; для уменьшения размера опухоли — предоперационную лучевую терапию; для первоначального местного лечения — радикальную местную резекцию; для дальнейшего лечения необходимы послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия.

Хирургия злокачественных опухолей

Хирургическое лечение основано на удалении опухоли. Для предотвращения диссеминирования опухолевых клеток при хирургическом вмешательстве все иссечения проводят через здоровую ткань. Опухоли должны подвергаться минимальному воздействию с целью предотвращения распространения по сосудистой системе; сосудистую ножку опухоли перевязывают как можно раньше. Для предотвращения распространения по лимфатической системе применяют те же меры; кроме того, область дренирующих опухоль лимфатических узлов удаляют вместе с опухолью.

- **Лечебная резекция**. Существует несколько типов лечебных резекций, различающихся в зависимости от размера опухоли и её природы.
- **Другие резекции**

† **Удаление рецидивной опухоли** обычно осуществимо при локализованных низкозлокачественных рецидивах.

† **Уничтожение метастатических опухолей**.

† **Паллиативное хирургическое вмешательство** применяют для облегчения или предотвращения определённого симптома (без цели излечения). Например, удаление обтурирующего или кровоточащего рака толстой кишки у больного с метастазами в печени.

† **Частичное иссечение** — удаление большей части опухоли с сохранением её остатков. Применяют при неудалимых опухолях, прорастающих в жизненно важные структуры. Основание для такого подхода — остающееся меньшее количество опухолевых клеток более чувствительно к химио- или лучевой терапии.

Лучевая терапия

Половине всех онкологических больных необходимо проведение лучевой терапии на каком-либо этапе заболевания.

- Типы лучевой терапии
  - † **Радикальная**. Лучевая терапия (как самостоятельная, так и в сочетании с химиотерапией и хирургическим вмешательством) может быть радикальной при некоторых формах рака.
  - † **Паллиативная**. Лучевая терапия может носить паллиативный характер (например, при запущенном раке молочной железы, для купирования болей при метастазах в кости).
- Лучевую терапию можно применять **самостоятельно или в комбинации** с химиотерапией или хирургическим лечением.

Химиотерапия

Последние 30 лет терапию онкозаболеваний характеризует всё более возрастающее использование цитотоксических фармакологических агентов. Сочетание химиотерапии с хирургической операцией и/или лучевым лечением увеличивает продолжительность жизни и частоту полной ремиссии при многих злокачественных новообразованиях.

- **Химиотерапевтические эффекты**. Сама по себе химиотерапия не способна обеспечить полного выздоровления в большинстве случаев злокачественных опухолей у взрослых. Эффект от применения фармакологических препаратов почти всегда неполный, кратковременный, с минимальным увеличением выживаемости (или даже без изменения продолжительности жизни). Химиотерапевтические эффекты определяют как полные, частичные, вызывающие стабилизацию заболевания или его прогрессирование.
- **Комбинированная химиотерапия** использует препараты, очень эффективные по отношению к некоторым типам опухолей. Сочетание химиопрепаратов включает эффекты разнообразных цитотоксических механизмов, что приводит к различным побочным эффектам. Если препараты обладают одними и теми же побочными эффектами, то дозу каждого препарата соответственно уменьшают. По сравнению с монотерапией каким-либо одним препаратом комбинированная химиотерапия повышает лечебный эффект. Одновременно с разрушением раковых клеток с помощью нескольких цитотоксических механизмов комбинированная химиотерапия может предотвращать или замедлить развитие лекарственной устойчивости.
- **Химиотерапевтические средства**
  - † Алкилирующие агенты. Применяют азотистые аналоги иприта (мехлорэтамин [эмбихин], циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил [хлорбутин], препараты нитрозомочевины (кармустин, ломустин, стрептозоцин),

алкилсульфонаты (бусульфан или миелосан), этиленимины и метилмеламины (ТиоТЭФ [тиофосфамид], гексаметилмеламин), триазены (дакарбазин).

† Алкалоиды барвинка розового (*Vinca rosea* L.) винбластин и винкристин (связываясь с микротрубочками, блокируют метафазу митоза).

† Антибиотики (даунорубицин [дауномицин или рубомицин], доксорубицин, пликамицин [митрамицин], блеомицин, митоксантрон, митомицин). Подавляют митотический цикл и протеосинтез в опухолевых клетках.

† Антиметаболиты (большинство препаратов действует на S-фазу митоза): метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, меркаптопурин, цитарабин, тиогуанин, пентостатин.

† Соединения платины (взаимодействуют с ДНК, образуя межцепочечные связи): цисплатин, карбоплатин.

† Разные препараты

‡ Этопозид (VP-16-213) блокирует митозы в метафазе.

‡ Прокарбазин подавляет синтез ДНК, РНК, белка.

Модификаторы биологического ответа

Их биологическая активность связана с воздействием на иммунные или неиммунные механизмы.

- БЦЖ, при прямом контакте с опухолевыми клетками (например, при терапии рецидивирующего поверхностного рака мочевого пузыря).
- Гемопоэтические факторы роста
  - † ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6 повреждают полипотентные стволовые клетки, незрелые клетки-предшественницы.
  - † Колониестимулирующий фактор гранулоцитов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов, колониестимулирующий фактор макрофагов, а также эритропоэтин действуют на относительно дифференцированные клетки.
- Интерфероны с антивирусной и антипролиферативной активностью.
- ИЛ-2 влияет на созревание, пролиферацию и функции Т- и В-клеток.
- Левамизол (декарис) стимулирует фагоцитоз и хемотаксис фагоцитов.
- Моноклональные АТ (вырабатывают гибридомы, полученные путём слияния иммунных В-лимфоцитов и культуры клеток миеломы). Кратковременный эффект после введения наблюдают при лейкозе, меланоме и многих других злокачественных новообразованиях.

Вспомогательная (адъювантная) терапия

При некоторых опухолях (особенно на поздних стадиях) показано проведение лучевой, гормональной и химиотерапии (отдельно либо в сочетании).

ГЛАВА 18

НАРКОМАНИИ И ТОКСИКОМАНИИ

Психоактивные вещества — средства, влияющие на психику человека. К ним относятся психотропные средства, наркотики и токсикоманические вещества. Целесообразность выделения из группы психоактивных веществ наркотиков и токсикоманических средств заключается в том, что приём наркотиков, помимо фармакологического (медицинского), имеет также социальный и юридический аспекты (это означает, что их немедицинское использование социально опасно и юридически наказуемо).

Психотропные средства

Психотропные средства — вещества, влияющие на психику человека и применяемые с целью лечения психических заболеваний. К ним относятся антидепрессанты, нейролептики, психостимуляторы, седативные средства и транквилизаторы. Некоторые из веществ указанных групп психотропных средств вызывают пристрастие, психическую и физическую зависимость от них.

Наркотики

Наркотики, или наркотические средства (от гр. *narkotikos* — приводящий в оцепенение), — природные и синтетические вещества, способные вызвать развитие наркомании.

Характеристика наркотиков:

- Оказывают специфическое воздействие на нервную систему (эйфорическое, галлюциногенное, стимулирующее, умиротворяющее и тому подобные).

Глава 18 «Наркомании и токсикомании» написана при участии проф. С.В. Пирожкова.

- Имеют реальные (непосредственные) или потенциально негативные социальные последствия (например, правонарушения, насилие над другими людьми и др.).
- Признаются компетентными (в том числе медицинскими) органами наркотическими средствами, внесены в перечень веществ, запрещённых к применению с немедицинскими целями.

Токсикоманические вещества

Токсикоманические вещества — химические средства, оказывающие специфическое влияние на нервную систему, но не относящиеся к наркотикам.

Дефиниции

Наркомания/токсикомания — типовая форма психосоматических расстройств. Проявляется стойким патологическим влечением к повторному приёму соответствующего психоактивного вещества, как правило, в возрастающих дозах. Характеризуется психической, а также физической зависимостью, проявляющейся развитием абстинентного синдрома при прекращении его приёма. Сопровождается патологическими изменениями личности, развитием комплекса психических, невротических, вегетативных и соматических расстройств.

Наркомании — формы патологии, вызываемые средствами, включёнными в официальный список наркотиков.

Токсикомании — формы патологии, формирующиеся при злоупотреблении не относящимися к наркотикам веществами (в том числе ЛС и алкоголем).

С медицинской точки зрения содержание понятий «наркомания» и «токсикомания» во многом совпадает или даже идентично. Так, они могут взаимно трансформироваться: наркоман может перейти на употребление токсичного вещества, а токсикоман — наркотического средства. Тем не менее понятие «алкоголизм» в медицинской практике рассматривается как отдельная нозологическая единица.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины

- Средства, вызывающие наркоманию.

  Примеры:

  † Опиаты (героин, морфин, препараты опийного мака, например омнопон).

  † Стимуляторы ЦНС (кокаин, марихуана и другие препараты индийской конопли).

  † Галлюциногены (диэтиламид лизергиновой кислоты — ЛСД, мескалин и др.)

• Токсикоманические средства, применяемые с немедицинской целью: для улучшения самочувствия, настроения, умственной деятельности, устранения ощущения дискомфорта.

Примеры:

† Некоторые химические реактивы (например, летучие органические растворители).

† Бытовые химические вещества (например, инсектициды, клеи, репелленты).

† Этанол.

† ЛС, не относящиеся к наркотикам (например, транквилизаторы).

Факторы риска

К факторам риска относятся такие, которые способствуют повторному применению указанных веществ.

† Социальные факторы (например, низкий материальный уровень, информационные перегрузки, нестабильные периоды развития общества и личности, стрессы, национальные обычаи, окружающая социальная среда и др.).

† Психологические факторы (низкая социальная адаптированность, слабый тип ВНД).

† Биологические факторы (наследственная предрасположенность к применению психоактивных веществ).

Виды наркоманий и токсикоманий

НАРКОМАНИИ

В зависимости от применяемого средства различают каннабизм, кокаинизм, опийную и вызванную галлюциногенами наркоманию, а также полинаркоманию (рис. 18-1).

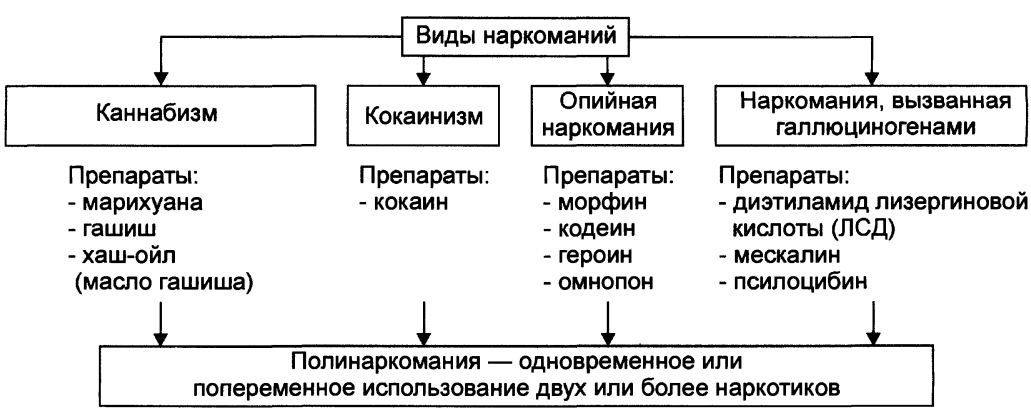


Рис. 18-1. Виды наркомании.

Каннабизм

Каннабизм (от лат. *Cannabis sativa* — конопля индийская) развивается вследствие применения препаратов каннабиса (высушенные женские цветки): марихуаны, анаши, гашиша и др.

- Действующее начало — каннабиноиды.

  Каннабиноиды — органические вещества с фармакологическими эффектами, к наиболее известным относят каннабидиол, каннабинол, тетрагидроканнабинол; синтетическим путём получены CP-55940 и WIN-55212-2, более мощные по психоактивному эффекту и имеющие значительно большую растворимость в воде (каннабиноиды в воде практически не растворяются).

  † В типичной сигарете с марихуаной содержится в среднем 0,7 г тетрагидроканнабинола.

  † Гашиш — концентрированная смола, содержит около 12% тетрагидроканнабинола. Применяется в сигаретах.

  † Хаш-ойл (масло гашиша) содержит жирорастворимые вещества. Концентрация тетрагидроканнабинола может достигать 60% и более. Хаш-ойл добавляют к марихуане или гашишу.

- Превращения в организме.

  Тетрагидроканнабинол быстро проникает из лёгких в кровь и адсорбируется в тканях и органах.

- Эффекты.

  Попадание тетрагидроканнабинола в кровь вызывает ощущение общей релаксации, эйфорию (напоминающую приём малой дозы алкоголя), расстройства мышления, нарушения концентрации внимания, снижение сообразительности, поведенческие расстройства (аналогичные наблюдающимся при алкогольной интоксикации).

- Метаболизм.

  В печени тетрагидроканнабинол превращается в 11-гидрокситетрагидроканнабинол (это соединение также является психоактивным). Кроме того, в печени образуется более 20 метаболитов с низким психоактивным эффектом. Тетрагидроканнабинол и его метаболиты медленно выделяются с калом.

Кокаинизм

Кокаинизм развивается при употреблении кокаина, выделяемого из листьев растения *Erythroxylon coca*. Используется в виде белого кристаллического порошка.

- Действующее начало — метиловый эфир бензилэкгонина — стимулятор ЦНС, местный анестетик, вазоконстриктор.

• Механизм действия.

† Блокада трансмембранного переноса в нейроны биогенных аминов.

† Торможение захвата катехоламинов окончаниями адренергических нервных волокон. Сопровождается признаками активации симпатико-адреналовой системы.

• Эффекты.

При разовом применении кокаина наблюдается улучшение настроения и самочувствия, увеличение ЧСС и АД (нередко — развитие гипертензивных реакций), повышение температуры тела (иногда — гипертермия).

• Метаболизм.

Кокаин разрушается в крови под действием эстераз. Его метаболиты выделяются с мочой.

Опийная наркомания

Опийная наркомания развивается при использовании опиатов: морфина, кодеина (3-метоксиморфина), омнопона. Их получают из млечного сока опийного мака *Papaver somniferum*. Из морфина получают полусинтетические соединения: гидроморфон, диацетилморфин (героин), оксикодон. Синтетический опиоид — промедол.

• Механизм и эффекты.

† Опиоиды взаимодействуют с опиатными рецепторами, имеющимися во всех тканях, в том числе в нервной.

Естественными лигандами для опиатных рецепторов являются эндогенные опиоидные пептиды: энкефалины, эндорфины, динорфин.

† При взаимодействии опиатов с рецепторами ЦНС развиваются:

‡ Снижение остроты болевых ощущений. Опосредуется нейронами спинного мозга, таламуса и серого вещества в области *сильвиевого* водопровода.

‡ Седативный эффект. Реализуется при участии ретикулярной формации и полосатого тела.

‡ Эйфория. Развивается в связи с активацией лимбической системы.

‡ Угнетение дыхания. Обусловлено снижением чувствительности нейронов дыхательного центра к pCO_2 в крови.

‡ Тошнота, рвота. Эффект опосредуется нейронами продолговатого мозга.

‡ Нарушение моторики ЖКТ, снижение его секреторной функции. Проявляется анорексией и запорами.

• Метаболизм.

† Попадают опиоиды в организм через ЖКТ, лёгкие и кровь (при парентеральном введении).

† Трансформируются в печени (в основном путём конъюгирования с глюкуроновой кислотой).

† Выводятся из организма метаболиты опиоидов с калом, а также с мочой.

Наркомания, вызванная галлюциногенами

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), мескалин и псилоцибин с лечебной целью не используются. При однократном применении оказывают психомиметический эффект и вызывают острые психозы. Повторное их применение быстро приводит к психической зависимости.

• Эффекты.

ЛСД и мескалин — сильнодействующие и быстродействующие средства. Их эффекты развиваются уже через несколько минут. Обычно регистрируются тахикардия, артериальная гипертензия, повышение температуры тела, изменения настроения, нарушение реалистичности восприятия окружающей действительности, галлюцинации, синестезии. Могут развиться и состояния немотивированной паники, чреватые антисоциальными действиями (провокацией насилия, разрушением предметов и т.п.).

Полинаркомании

Полинаркомании — одновременное или попеременное использование двух или нескольких наркотических средств.

• Причина — стремление достичь комплекса определённых комфортных ощущений, которые не обеспечивает приём какого-либо одного наркотика.

• Особенности:

† Потенцирование токсических эффектов потребляемых наркотиков.

† Усугубление степени физической зависимости и выраженности абстинентного синдрома.

† Тяжёлые расстройства жизнедеятельности организма.

† Снижение эффективности терапевтических мероприятий.

ТОКСИКОМАНИИ

Токсикомании развиваются при употреблении веществ, не являющихся наркотиками. К наиболее часто употребляемым средствам относятся психотропные вещества, психостимуляторы (например, фенамин, меридил, кофеин), химические реактивы (например, летучие органические растворители, инсектициды, клеи), диссоциативные анестетики, этанол.

Психотропные вещества

Психотропные вещества в медицине применяют для лечения психозов, невротических состояний, неврозоподобных расстройств (немотивированного, эмоционального напряжения, страха, тревоги и т.п.). К этим веществам относятся:

- Нейролептики (например, аминазин, труксал, галоперидол).
- Антидепрессанты (например, амитриптилин).
- Транквилизаторы (например, мезапам, феназепам, сибазон).

Важно, что эти препараты обладают свойством вызывать психическую и даже иногда физическую зависимость при их длительном применении.

Диссоциативные анестетики

Диссоциативные анестетики (например, фенциклидин — производное циклогексиламина) используются в ветеринарии для кратковременного обездвиживания животного.

Эффекты: общее психомоторное возбуждение, аналгезия, дизартрия, нарушение координации движений и представлений о собственном теле, отчуждение от окружающих, дезорганизация мышления, психотические состояния.

Этанол

Этанол является причиной наиболее распространённой у населения многих стран токсикомании — алкоголизма.

Алкоголизм — вид токсикомании, возникающей при повторном применении алкоголя. Характеризуется патологическим влечением к употреблению спиртных напитков, формированием физической зависимости с развитием абстинентного (похмельного) синдрома в случае прекращения приёма этанола.
При хроническом алкоголизме наблюдаются деградация личности, стойкие соматические и психоневрологические расстройства.

Подробнее об алкоголизме см. ниже в разделе «Примеры наркоманий и токсикоманий».

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

Наркотики и токсикоманические вещества имеют различия в структуре и механизме действия. В связи с этим в настоящее время отсутствует единая концепция патогенеза наркоманий и токсикоманий. Вместе с тем формирование психической и физической зависимости, реализация их патогенных эффектов в организме имеют ряд общих закономерностей (рис. 18-2).

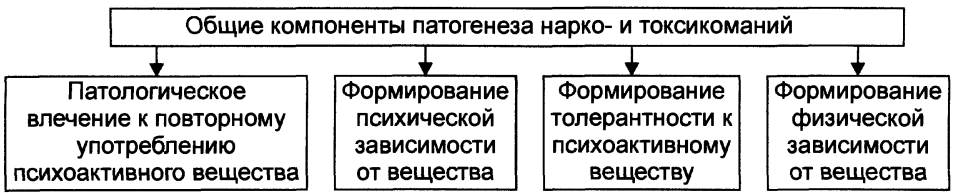


Рис. 18-2. Общие компоненты патогенеза нарко- и токсикоманий.

Патологическое влечение к повторному употреблению психоактивного вещества

- Приём наркотика или токсикоманического вещества вызывает индивидуальные, более или менее выраженные положительные эмоции. Это побуждает к повторному использованию данного вещества (феномен «подкрепления»).
- Каждый эпизод искусственно вызванного состояния комфорта способствует формированию патологической системы. Функция этой системы имеет целью приём очередной — подкрепляющей порции вещества для достижения психологического и физического комфорта.
- Компоненты патологической системы подкрепления:
  - † Структуры ствола мозга (в их числе *locus ceruleus* — голубоватое место, располагающееся на дне IV желудочка).
  - † Лимбическая система (в состав которой входят гиппокамп, миндалевидное тело, зубчатая и поясничная извилины, сводчатая извилина, старая кора, их связи с гипоталамусом, медиальной областью покрышки среднего мозга и перегородкой).
- Медиаторы патологической системы подкрепления: дофамин, норадреналин, серотонин, эндогенные опиоиды.

Наркотики и другие психоактивные вещества активируют систему подкрепления. Это сопровождается массированным выбросом дополнительных количеств нейромедиаторов из мест их депонирования. Они обеспечивают развитие очередного эпизода чувства комфорта, эйфории, хорошего настроения и даже повышение работоспособности. Так формируется устойчивое патологическое влечение к повторному приёму психоактивного средства.

Развитие толерантности к психоактивному веществу

Патогенетическая основа феномена — модифицирующее влияние психоактивных веществ на клеточные мембраны, рецепторные структуры клеток, ферменты.

Механизм развития толерантности приведён на рис. 18-3.

- Оптимальное функционирование нейрона, согласно мембранной гипотезе развития толерантности к веществу, определяется физико-химическим со-

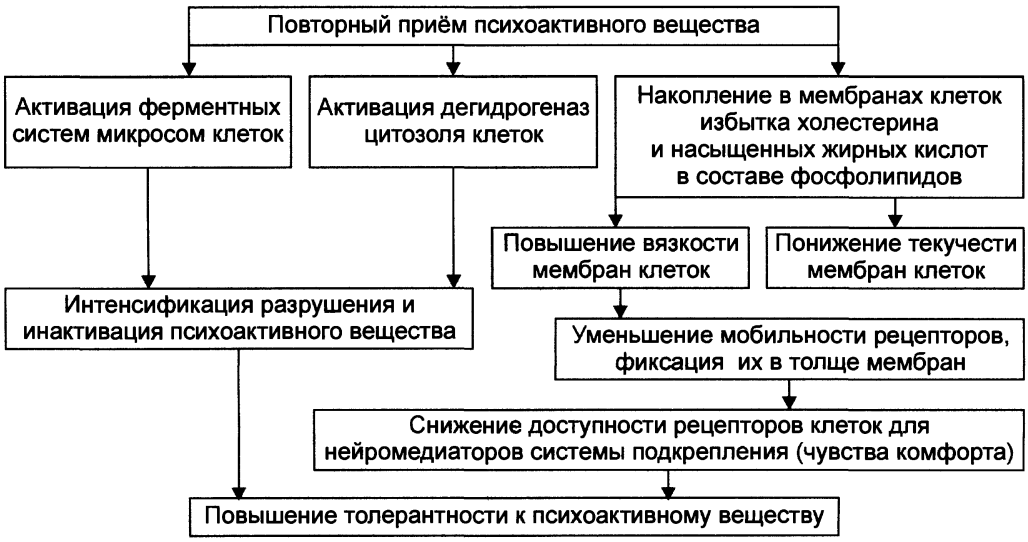


Рис. 18-3. Основные звенья формирования толерантности организма к психоактивным веществам.

стоянием мембран, их ионных каналов, связанных с ними рецепторов и ферментов.

- Повторный приём наркотиков, токсичных веществ, алкоголя увеличивает вязкость мембран клеток, в том числе нейронов. Возрастает их ригидность (в определённой мере это связано с накоплением в мембранах избытка холестерина и/или пальмитиновой кислоты, других ВЖК).

- Повышение плотности биомембран увеличивает их устойчивость к действию психоактивных веществ. Формируется состояние толерантности к данному и подобным веществам. В эксперименте доказано, что подавление синтеза холестерина и блокирование повышения вязкости биомембран (например, с помощью диазохолестерина) препятствует развитию толерантности к этанолу.

- Возрастание плотности мембран препятствует подвижности в них рецепторов, что делает их менее доступными для нейромедиаторов системы подкрепления чувства комфорта. Это потенцирует состояние толерантности к психоактивному веществу.

Формирование психической и физической зависимости

- Психическая зависимость — состояние, характеризующееся развитием дискомфорта (например, депрессии, тревоги, глубокой тоски) при прекращении поступления в организм психоактивного вещества, обеспечивающего чувство удовлетворения, психического и физического подъёма и требующее периодического или постоянного употребления этого вещества или его аналога.

- Физическая зависимость — состояние, характеризующееся выраженными острыми нарушениями физического состояния, глубокими расстройствами де-

ятельности ЦНС, органов, тканей и их систем при прекращении поступления в организм психоактивного вещества, требующее периодического или постоянного введения его в организм.

- Синдром абстиненции — состояние, развивающееся при прекращении введения в организм психоактивного вещества на фоне физической зависимости от него. Характеризуется комплексом признаков психических, вегетативных и физических расстройств. Наиболее часто наблюдаются следующие:
  - † Изменение психического состояния (например, беспокойство, неудовлетворённость, тоска, дискомфорт, злобность).
  - † Вегетативные и физические расстройства (например, мышечные боли, судороги мышц ног, мышечная слабость, тошнота, рвота, понос, боли в желудке и кишечнике, колебания АД, потливость, тахикардия, бессонница).

  Острый период абстиненции длится до 4—5 нед.

  При воздержании от употребления наркотика состояние постепенно облегчается, хотя некоторые признаки сохраняются ещё в течение нескольких месяцев. Вместе с тем у 5—8% страдающих алкоголизмом абстинентный синдром сопровождается нарушением сознания, галлюцинациями, судорогами, нарушениями функций сердца, дыхания и смертью.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ НАРКО- И ТОКСИКОМАНИЙ

При развитии нарко- и токсикоманий выделяют три закономерно развивающиеся стадии: начальную, физической зависимости и финальную. В каждом конкретном случае различных нарко- и токсикоманий они могут иметь разное название и даже содержание. Однако имеются и общие, закономерные явления. Именно они характеризуются ниже.

Начальная стадия

Начальная стадия (психического влечения к психоактивному веществу, адаптивная, психической зависимости, психастеническая, неврастеническая) характеризуется развитием комплекса синдромов (рис. 18-4).

Основные синдромы начальной стадии нарко- и токсикоманий — стадии психической зависимости

- Неврастенический и психастенический
- Психической зависимости от психоактивного вещества
- Адаптации к негативному действию психоактивного вещества
- Повышенной толерантности к веществу

Рис. 18-4. Основные синдромы начальной стадии нарко- и токсикоманий — стадии психической зависимости.

• Неврастенический и психастенический синдромы.

Проявления:

Повышенная раздражительность, несдержанность, быстрая физическая и умственная утомляемость, ухудшение памяти, расстройства чувствительности (например, парестезии, гипо- и гиперестезии), нарушения сна.

• Психическая зависимость от психоактивного вещества.

Проявления:

Психический дискомфорт, депрессия, чувство неудовлетворённости при снижении в крови дозы психоактивного вещества, ликвидация этих ощущений при поступлении вещества в организм.

Возможный механизм.

† Приём психоактивного вещества постепенно истощает запасы нейромедиаторов в нейронах и их терминалях.

† Дефицит дофамина и других катехоламинов сопровождается снижением активности «системы подкрепления», обеспечивающей поддержание состояния комфорта.

† Развиваются психоэмоциональный дискомфорт, озлобленность, упадок физических и умственных сил.

† Формируется потребность повторно стимулировать организм приёмом психоактивного средства (психическая зависимость).

† Адаптивные механизмы временно компенсируют дефицит дофамина. Это достигается благодаря активации тирозин гидроксилазы, декарбоксилазы диоксифенилаланина и дофамин-β-гидроксилазы и как следствие — ускорению метаболизма катехоламинов в нервной системе.

• Повышение толерантности к веществу.

Для поддержания комфортного состояния пациенту требуется постоянное увеличение дозы вещества.

• Адаптация к негативным эффектам психоактивного вещества.

Появляются нивелирование и исчезновение неприятных реакций (тошноты, рвоты, псевдоаллергических реакций, головной боли и др.), возникавших ранее при приёме наркотиков, алкоголя, других веществ.

Стадия физической зависимости

Стадия физической зависимости (наркоманическая, токсикоманическая, субкомпенсации, средняя) характеризуется формированием своеобразного комплекса патогенных синдромов (рис. 18-5).

• Физическая зависимость от вещества.

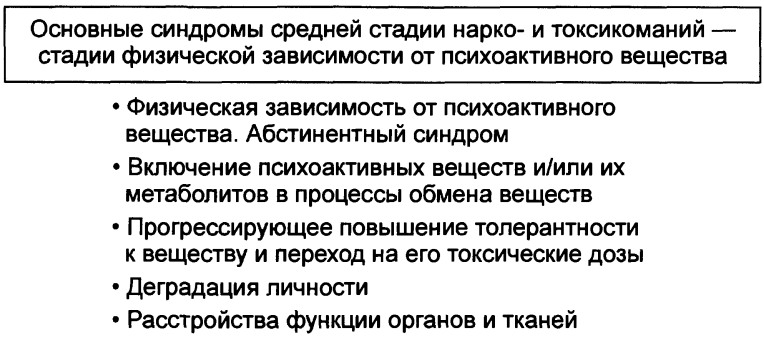


Рис. 18-5. Основные синдромы средней стадии нарко- и токсикоманий — стадии физической зависимости.

На этой стадии организм адаптирован к наличию в нём определённого уровня психоактивного вещества. При снижении его концентрации или прекращении поступления в организм развивается абстинентный синдром.

Возможный механизм абстинентного синдрома.

† Накопление дофамина и других биогенных аминов в ткани мозга при прекращении приёма или существенном снижении содержания психоактивного вещества в организме.

‡ Именно избыток катехоламинов в ткани мозга (особенно в структурах «системы подкрепления») является одним из ключевых факторов развития абстинентного синдрома.

‡ Уровень дофамина в крови прямо коррелирует с тяжестью абстинентного синдрома: повышение его в 2 раза по сравнению с нормой сопровождается развитием тяжёлой картины синдрома, а в 3 раза — приводит к острому психозу и расстройствам жизнедеятельности организма.

† Изменения активности (обычно понижение) других медиаторных систем мозга: опиоидергической, серотонинергической, холинергической, ГАМКергической.

• Прогрессирующее повышение толерантности к психоактивному веществу.

Больные постоянно увеличивают дозу вещества, вплоть до токсической.

† Последствия — развитие вторичных патогенных синдромов. К ним относятся:

‡ Прогрессирующая деградация личности.

‡ Расстройства функций органов и тканей организма (являются результатом повторения эпизодов абстинентного синдрома и наращивания дозы вещества).

‡ Включение психоактивных веществ и/или их метаболитов в реакции обмена веществ в организме и процессы их регуляции.

† Возможные механизмы.

‡ Повторное применение психоактивных веществ обусловливает ряд сдвигов в мембранах нейронов, включая синаптические. Обычно происходит накопление избытка холестерина и ВЖК в липидной фазе мембран.

‡ Это может привести к уменьшению подвижности рецепторов в плоскости мембран. Не исключено, что именно это обстоятельство повышает толерантность к психоактивным веществам и требует увеличения их дозы.

Финальная стадия

Финальная стадия (энцефалопатическая, соматическая, декомпенсации, истощения) — комплекс патогенных синдромов (рис. 18-6).

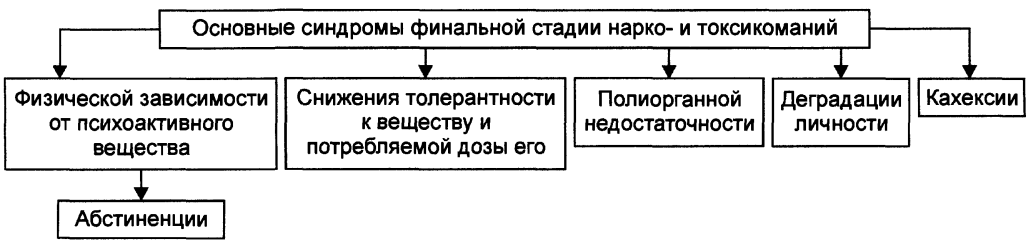


Рис. 18-6. Основные синдромы финальной стадии нарко- и токсикоманий.

• Физическая зависимость от вещества.

Психоактивное средство и/или его метаболиты становятся компонентами и регуляторами обмена веществ в нервной ткани и многих органах.

• Сниженная толерантность к психоактивному веществу.

† Потребление этого вещества становится более редким, но обязательным.

† Доза препарата уменьшается.

† Употребление препарата не сопровождается устранением дискомфорта и развитием эйфории. Оно лишь позволяет избежать абстинентного синдрома или уменьшить тяжесть его течения.

• Полиорганная недостаточность.

Причины:

† Грубые метаболические и циркуляторные расстройства.

† Структурные изменения во всех органах и тканях (хотя и выраженные в разной степени).

Проявления:

† Прогрессирующие диспептические расстройства (отсутствие аппетита, рвота, поносы, запоры).

† Синдромы мальабсорбции с развитием кахексии.

† Недостаточность кровообращения.

† Дыхательная недостаточность.

† Нарушение синтетической, дезинтоксикационной и метаболической функций печени. Развитие её жировой дистрофии и цирроза.

† Почечная недостаточность.

† Невропатии, энцефалиты.

• Деградация личности.

Проявления:

† Изменение психики.

† Утрата индивидуальных личностных черт.

† Снижение интеллекта.

† Утрата интереса к окружающей действительности.

Финальная стадия токсико- и наркомании характеризуется высокой смертностью. Основные причины: сердечная недостаточность, почечная недостаточность, инфекционные заболевания (как правило, на фоне иммунодефицита).

Примеры наркоманий и токсикоманий

В этом разделе главы описаны наиболее часто встречающиеся виды наркоманий и токсикоманий. Особое внимание при этом обращено на клинические аспекты состояний, которые часто встречаются в практике врача.

РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Наркомания (токсикомания) — болезнь, вызванная систематическим употреблением психоактивных веществ и проявляющаяся психической, а иногда и физической зависимостью от этих веществ.

• Психоактивное вещество — любое химическое вещество, способное при однократном приёме изменять психофизическое состояние, а при систематическом приёме вызывать психическую и физическую зависимость.

† Наркотическое средство — вещество, соответствующее следующим критериям: ‡ оказывает специфическое действие на психические процессы — седативное, стимулирующее, галлюциногенное и т.д. (медицинский критерий) ‡ употребление вещества не с терапевтической целью имеет большие масштабы, причём последствия этого приобретают социальную значимость (социальный критерий) ‡ в установленном законом порядке признано наркотическим и включено Минздравом РФ в список наркотических средств (юридический критерий).

† Психоактивное токсичное вещество — психоактивное средство, обладающее всеми психотропными свойствами наркотиков, имеющее общие с ними

закономерности формирования зависимости, но не включённое в список наркотиков.

Частота. Преобладающий возраст — 18–25 лет. В США 74 млн людей применяли психоактивные вещества, по крайней мере, однократно. 13 млн человек применяют психоактивные вещества ежемесячно.

Генетические аспекты. Варианты аллелей D2-рецептора дофамина могут способствовать развитию предрасположенности разных индивидуумов к злоупотреблению лекарствами.

Факторы риска

- Случаи злоупотребления психоактивными веществами в семейном анамнезе.
- Молодой возраст.
- Сопутствующие соматические и неврологические заболевания.
- Психические расстройства, особенно депрессия.

Проявления

- Для установления факта зависимости необходимо наличие следующих признаков:
  - † синдром изменённой реактивности организма на действие данного психоактивного вещества (исчезновение защитных реакций, изменение толерантности, формы потребления и формы опьянения);
  - † синдром психической зависимости (обсессивное влечение, ощущение психического комфорта при наркотическом опьянении);
  - † синдром физической зависимости (компульсивное влечение, потеря контроля над дозой, абстинентный синдром, физический комфорт при наркотическом опьянении).
- Все другие мотивы употребления психоактивного вещества — традиционные, социально обусловленные, субмиссивные (подчинение давлению со стороны других людей), гедонистические (стремление испытать чувство эйфории), мотив повышения активности поведения и попытка купировать с помощью психоактивного средства различные субъективно неприятные и тягостные психические расстройства (например, тревогу, депрессию, бессонницу) — к синдрому зависимости отношения не имеют.
- Синдром отмены (абстиненция, абстинентный синдром) — специфический синдром, возникающий в результате прекращения интенсивного употребления психоактивных веществ (характерны толерантность и признаки зависимости). Вещества с более короткой продолжительностью действия вызывают более непродолжительную и более интенсивную абстиненцию, а вещества с более длительным действием вызывают пролонгированную, но менее тяжёлую абстиненцию.

Производные опия (морфин, диацетилморфин [героин], метадон, кодеин, оксикодон, гидроморфон, леворфанол, пентазоцин, меперидин, пропоксифен).

- Признаки наркотического опьянения.
  - † Субъективные симптомы: эйфория (интоксикацию героином пациент описывает как переживание оргазма), иногда тревожная дисфория, дремотное состояние, снижение способности к концентрации внимания и запоминанию, психомоторная заторможенность.
  - † Объективные симптомы: угнетение деятельности ЦНС, снижение перистальтики ЖКТ, угнетение дыхания, аналгезия, анорексия, снижение полового влечения и общей активности, изменение личности, миоз (или мидриаз вследствие передозировки), зуд, тошнота и рвота, артериальная гипотензия, брадикардия, запор, следы от инъекций на верхних и нижних конечностях, в паховой области.
- Синдром отмены развивается через 6–8 ч после приёма последней дозы, достигает максимального развития на 2–3-й день и продолжается следующие 7–10 дней. Проявления: настойчивые поиски препарата, тошнота, рвота, мышечные боли, слезотечение, ринорея, расширение зрачков, пилоэрекция (симптом *гусиной кожи*), потливость, диарея, лихорадка, бессонница, зевота.

Стимуляторы ЦНС (фенамин и другие симпатомиметики, включая кокаин).

- В отличие от других наркоманий, для наркомании стимуляторами ЦНС характерна перемежающаяся форма приёма наркотика, когда периоды систематической наркотизации (обычно многодневные) сменяются периодами воздержания (по типу истинных запоев при алкоголизме). В России наиболее распространены самодельные препараты — эфедрон, получаемый из лекарств, содержащих эфедрин (капли и мази для носа, глазные капли, препараты для лечения бронхиальной астмы), и первитин.
- Признаки наркотического опьянения.
  - † Субъективные симптомы: возбуждение, болтливость, эйфория, гиперактивность, раздражительность, агрессивность, ажитация, паранойяльность, зрительные и тактильные галлюцинации.
  - † Объективные симптомы: импотенция, мидриаз, тремор, неприятный запах изо рта, сухость во рту, тахикардия, гипертензия, снижение массы тела, аритмии, лихорадка, конвульсии, прободение носовой перегородки (вследствие вдыхания веществ через нос).
- Синдром отмены: дисфория, утомляемость, расстройство сна, ажитация, настойчивые поиски препарата.

Производные каннабиса (марихуана, гашиш, анаша, *план*, *дурь*, *паль*, *травка* и др.).

- Признаки наркотического опьянения.
  - † Субъективные симптомы: эйфория, безудержное веселье (приступы хохота по малейшему поводу), речевое возбуждение и оживлённая жести-

куляция, искажение восприятия пространства и ощущение необычайной лёгкости тела и движений, дисфория, тревога, подозрительность, дезориентация во времени, в более глубокой интоксикации — отрешённость от окружающего мира с грёзоподобными фантазиями.

† Объективные симптомы: инъецированность конъюнктивы, повышенный аппетит, сухость во рту, тахикардия, гипотермия и лёгкий седативный эффект.

• Синдром отмены не характерен.

Галлюциногены (ЛСД [диэтиламид лизергиновой кислоты], псилоцибин [некоторые виды грибов], мескалин [содержится в кактусе пейот]).

• Признаки наркотического опьянения.

† Субъективные симптомы: зрительные галлюцинации, бред, суицидальные тенденции, деперсонализация, дереализация. Даже у наркоманов со стажем могут встречаться панические реакции, при которых пациент испытывает чувство, что он сходит с ума, повредил мозг и никогда не поправится.

† Объективные симптомы: мидриаз, атаксия, гиперемия конъюнктивы, тахикардия, гипертония, потливость, нечёткость зрения, тремор и нарушение координации.

• Синдром отмены не характерен.

Фенциклидин и сходные с ним по действию вещества (включая кетамин).

• Признаки наркотического опьянения.

† Субъективные симптомы: галлюцинации, бред, неустойчивость настроения, ажитация, разорванность мышления (может напоминать шизофрению), кататония, агрессивное поведение, импульсивность, непредсказуемость.

† Объективные симптомы: конвульсии, нистагм, мидриаз, нечёткость зрения, атаксия, тахикардия, усиление рефлексов, потливость, гипертония, аналгезия, дизартрия, мышечная ригидность, судорожные припадки, гиперакузия. Высокие дозы фенциклидина вызывают ажитацию, лихорадку, нарушения движений, острый некроз скелетных мышц, миоглобинурию и почечную недостаточность.

• Синдром отмены не характерен.

Препараты, угнетающие ЦНС (барбитураты, метаквалон, мепробамат, бензодиазепины, глутетимид).

• Признаки наркотического опьянения.

† Субъективные симптомы: сонливость, спутанность сознания, нарушение внимания.

† Объективные симптомы: амнестический синдром, профузный пот, атаксия, артериальная гипотензия, судороги, делирий, миоз.

- Синдром отмены: тошнота, рвота, общий дискомфорт, слабость, вегетативные реакции, тревога, раздражительность, повышенная чувствительность к свету и звуку, крупноразмашистый тремор рук, языка и век, выраженная бессонница, большие судорожные припадки.

Летучие углеводороды и нефтепродукты (клей, бензол, бензин, растворители лака, жидкости для заправки зажигалок, аэрозоли).

- Признаки наркотического опьянения.

  † Субъективные симптомы: эйфория и яркие зрительные галлюцинации устрашающего характера (в 50% случаев), страх, ужас и в то же время любопытство, помрачение сознания по типу оглушения или онейроида.

  † Объективные симптомы: невнятная речь, атаксия, психотические состояния, дезориентация, подавление рефлексов, нистагм, характерный запах при дыхании, тахикардия с возможной фибрилляцией желудочков, поражение печени, костного мозга, периферическая невропатия и угнетение иммунной системы.

- Синдром отмены не характерен.

- Наиболее тяжёлые последствия хронической интоксикации — психоорганический синдром и токсическая энцефалопатия, возникающие уже через несколько месяцев (иногда недель) регулярной интоксикации. Ухудшается память, нарушается внимание, усвоение нового материала, снижается сообразительность, появляются пассивность, безразличие ко всему, что не связано с интоксикацией, злобность, агрессивность. В последующем наблюдаются постоянная головная боль, головокружение, нарушения сна, другие неврологические и вегетативные нарушения.

Алкалоиды красавки (содержатся в некоторых отпускаемых без рецепта лекарственных средствах и в семенах вьюнка) — гоматропин, атропин, скополамин, гиосциамин.

- Признаки наркотического опьянения:

  † Субъективные симптомы: общая слабость, нечёткость зрения, повышенная чувствительность к свету, состояние спутанности сознания, возбуждение, жар, сухость во рту и в горле.

  † Объективные симптомы: мидриаз, судороги, дисфагия, эритема, гипертермия, артериальная гипертензия, задержка мочи, делирий, ступор, кома (антихолинергический делирий).

Никотин

- Зависимость к никотину развивается быстро, 85% лиц после выкуривания всего одной сигареты продолжают курить. Зависимость подкрепляется психологическими факторами (курение часто ассоциируется с приятными событиями, например вечеринками, сексом). Курильщики, в отличие от некурящих, чаще разводятся или покидают семью, более импульсивны, экстравертированы, раздражительны, склонны к употреблению алкоголя.

- Синдром отмены развивается через 90–120 мин после выкуривания последней сигареты и достигает максимума через 24 ч, длится несколько недель. Проявления: сильное желание закурить сигарету, напряжённость, раздражительность, беспокойство, тревога, нарушение концентрации внимания, сонливость, бессонница, повышение аппетита, увеличение массы тела.

Кофеин

- Признаки интоксикации.
  - † Субъективные симптомы: беспокойство, психомоторное возбуждение, бессонница, длительные периоды отсутствия усталости.
  - † Объективные симптомы: гиперемия лица, желудочно-кишечные расстройства, мышечные подёргивания, тахикардия.
- Синдром отмены: устойчивая пульсирующая головная боль, купируемая приёмом кофеина, сонливость, раздражительность, депрессия.

ЛЕЧЕНИЕ

Общая тактика

- Госпитализация в тяжёлых случаях, при осложнениях и суицидальных тенденциях.
- Полное воздержание от приёма психоактивного вещества.
- Лечение сопутствующих соматических и психических расстройств с последующей поддерживающей терапией.
- Психотерапия.

Лекарственная терапия. Проводят по жёстким схемам для каждого заболевания.

Течение и прогноз. Течение варьирует от хронического рецидивирующего до полного выздоровления. При своевременно начатом лечении, длительной поддерживающей терапии (не менее 6 мес), широких реабилитационных мероприятиях, желании пациента излечиться прогноз благоприятный. Рецидивы после лечения связаны с психическими травмами или социальными проблемами. Преморбидные расстройства личности резко ухудшают прогноз. Смертность (завершённый суицид, несчастные случаи, смерть от передозировки) среди наркоманов и токсикоманов выше, чем в общей популяции того же возраста, вследствие чего средняя продолжительность жизни наркоманов на 25 лет короче. Осложнения: гепатит, ВИЧ-инфекция, абсцессы, нарушение питания (при внутривенном злоупотреблении лекарствами); передозировка приводит к сердечной и дыхательной недостаточности, коме, смерти.

Синонимы • Злоупотребление лекарствами • Лекарственная зависимость • Наркотизм • Эйфорикомания.

МКБ • **F11** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов • **F12** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением каннабиноидов • **F13** Психические и поведенческие расстрой-

ства, вызванные употреблением седативных и снотворных средств • **F14** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением кокаина • **F15** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других стимуляторов • **F16** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением галлюциногенов.

ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Острые отравления наркотическими анальгетиками (опиоидами) в России занимают второе место после отравлений алкоголем и его суррогатами. Препараты этой группы (героин, кодеин, меперидин, метадон, морфин, опий, пропоксифен, омнопон, промедол, дионин, текодин, фенадон) обычно обозначают общим термином «наркотики».

- Наркотические анальгетики быстро всасываются из ЖКТ.
- Детоксикация происходит в печени путём конъюгации с глюкуроновой кислотой (90%), 75% выводится с мочой в первые сутки в виде конъюгатов.

Этиопатогенез

- Смертельная доза морфина при приёме внутрь 0,5—1 г, при в/в введении 0,2 г. Смертельная концентрация в крови 0,14 мг/л.
- Патогенные эффекты: психотропный; нейротоксический, обусловленный угнетающим влиянием наркотических анальгетиков на таламические области; понижение возбудимости дыхательного и кашлевого центров, возбуждение центра блуждающего нерва.

Проявления

- Острое отравление. Основные стадии такие же, как и при отравлении снотворными средствами и транквилизаторами (см. ниже «Отравление снотворными средствами и транквилизаторами»).
  - † I стадия (лёгкое отравление).
    - ‡ Наркотическое опьянение, спутанность сознания, оглушение, сопорозный глубокий сон; контакт с больными возможен.
    - ‡ Гиперемия кожных покровов.
    - ‡ Миоз, вялость или отсутствие реакции зрачков на свет.
    - ‡ Нарушение дыхания даже при сохранении сознания (угнетение дыхательного центра продолговатого мозга).
    - ‡ Повышение или сохранность сухожильных и периостальных рефлексов.
    - ‡ Снижение или отсутствие реакции на болевое раздражение, нарушение терморегуляции.
  - † II стадия — коматозная.

‡ Потеря сознания.

‡ Миоз (85%).

‡ Снижение реакции на болевые раздражения (68%).

‡ Центрогенные нарушения дыхания (100%).

‡ Выраженное снижение АД (60%).

‡ Тризм жевательных мышц, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, опистотонус, судорожные припадки.

† III стадия (тяжёлое отравление).

‡ Нарушения дыхания вплоть до апноэ.

‡ Резкий цианоз кожи и слизистых оболочек.

‡ Расширение зрачков.

‡ Брадикардия, коллапс, гипотермия.

• Хроническое отравление (см. выше «Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ»).

Лечение

• Общая тактика.

Госпитализация: при нарушениях дыхания и сознания в токсикологический центр; при стадии I в наркологический стационар.

• **Патогенетическая терапия** (см. ниже «Отравление снотворными средствами и транквилизаторами»).

† Обеспечение адекватной вентиляции лёгких (вплоть до ИВЛ), оксигенотерапия.

† Повторное промывание желудка через зонд (даже при парентеральном введении морфина), активированный уголь, солевое слабительное (рвотные средства противопоказаны).

† Форсированный диурез.

† Нормализация КЩР.

† Детоксикационная гемосорбция, перитонеальный диализ.

† Согревание тела.

• **Симптоматическая терапия**: ликвидация тяжёлых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирование судорожного синдрома, устранение осложнений.

• **Специфическая лекарственная (антидотная) терапия** — налоксон от 5 мкг/кг до 2–20 мг, при необходимости введения повторяют 10–20 раз; налорфин.

- **Возрастные особенности**. Все препараты особенно токсичны для детей младшего возраста. Смертельная доза для детей до 3 лет: кодеина — 400 мг, фенадона — 40 мг, героина — 20 мг.
- **МКБ. Т40** Отравление наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами]

ОТРАВЛЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Нейролептики (например, производные фенотиазина — аминазин, промазин, левомепромазин, прохлорперазин, трифтазин) относят к группе психоседативных средств. Детоксикация их происходит в печени, выделение — через кишечник и с мочой (не более 8% принятой дозы в течение 3 сут). В последние годы число случаев передозировки и отравлений ЛС этой группы растёт.

Этиопатогенез. Токсическая доза более 500 мг. Смертельная доза 5—10 г. Токсическая концентрация в крови 1—2 мг/л, смертельная — 3—12 мг/л.

- Патогенные эффекты: психотропный, нейротоксический (ганглиолитический, адренолитический; угнетение ретикулярной формации мозга; поражение таламокортикальной системы).
- Признаки ишемии мозга и дистрофических изменений в нейронах, образования гомогенных коагулятов в сосудах, дистрофических изменений астроцитов.

Стадии и проявления. Основные стадии те же, что и при отравлении снотворными средствами и транквилизаторами (см. «Отравление снотворными средствами и транквилизаторами»).

- Характерны резкая слабость, головокружение, выраженная сухость во рту, тошнота.
- Снижение или отсутствие реакции зрачков на свет при относительной сохранности роговичных рефлексов (у 70—80%), нарушение конвергенции.
- Неврологические расстройства.

† Атаксия, снижение сухожильных и периостальных рефлексов, мышечный спазм, тризм жевательных мышц, судороги.

† Акинетико-ригидный синдром (особенности: диссоциация симптомов — выраженная гипомимия и гипокинезия без значительного повышения мышечного тонуса; мышечную гипотонию наблюдают в 50% случаев).

† Гиперкинетический синдром — сочетание нескольких видов гиперкинезов (оральные гиперкинезы, тремор кистей рук) или смена одного гиперкинеза другим (хореиформного ознобоподобным или крупноамплитудным тремором рук).

† Сохранены реакции на болевые раздражения (у 75%).

- Учащение пульса, снижение АД.
- При приёме внутрь — гиперемия и отёк слизистой оболочки рта.

- Кожные аллергические реакции.
- Коматозное состояние — неглубокое, гипотермия, сухожильные рефлексы повышены; по выходе из комы возможны паркинсонизм, ортостатический коллапс.
- В некоторых случаях возможно развитие нейролептического злокачественного синдрома — гипертермии с экстрапирамидными и вегетативными нарушениями, способными привести к смерти (*Делея–Деникера* синдром).

Лечение

Общая тактика (см. ниже «Отравление снотворными средствами и транквилизаторами»).

Этиотропная терапия.

Промывание желудка через зонд с последующим введением сорбента (активированный уголь), рвотные средства.

Патогенетическая терапия.

† Вливание плазмы, плазмозаменителей, физиологического раствора NaCl и др.; диуретики.

† Гемосорбция (в 2–3 раза сокращает длительность коматозного периода).

Симптоматическая терапия: ликвидация тяжёлых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирование судорожного синдрома, устранение осложнений.

Лекарственная терапия

† Димедрол 2–3 мг/кг в/в или в/м для подавления экстрапирамидных симптомов.

† Аналептики (камфора, кордиамин, кофеин, эфедрин) — только при лёгкой (поверхностной) коме. Во всех остальных случаях они строго противопоказаны (развитие судорожных состояний и дыхательных осложнений).

МКБ. Т43.3 Отравление антипсихотическими и нейролептическими препаратами.

ОТРАВЛЕНИЕ СНОТВОРНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ

Острые отравления снотворными средствами и транквилизаторами — самые частые бытовые отравления ЛС. В связи со сходством клинической картины и методов лечения отравлений этими препаратами они рассмотрены вместе.

- Все барбитураты (снотворные средства — производные барбитуровой кислоты) — слабые кислоты, легко всасываются в пищеварительном тракте; алкоголь значительно ускоряет их всасывание, ослабление перистальтики кишеч-

ника при коматозном состоянии задерживает барбитураты в желудке до нескольких суток.

- Барбитураты и транквилизаторы распределяются по всем тканям и биологическим жидкостям организма, жирорастворимы, хорошо связываются с белками плазмы. Чем меньше связь с белками плазмы, тем быстрее препараты выводятся с мочой и калом. Наивысшая концентрация в плазме барбитала — через 4–8 ч, фенобарбитала — через 12–18 ч.
- Ацидоз, гипопротеинемия, гипотермия увеличивают активную фракцию барбитуратов, усиливая их токсический эффект.
- Повторное поступление барбитуратов в организм приводит к развитию к ним толерантности.

Патогенные эффекты

- Психотропный, нейротоксический (обусловленные торможением ЦНС — коры головного мозга, подкорковых образований, вставочных нейронов спинного мозга — центральная миорелаксация).
- Токсико-гипоксическая энцефалопатия с гемо- и ликвородинамическими расстройствами.
- Дистрофические изменения нейронов, клеток нейроглии, отёк мягких мозговых оболочек и множественные периваскулярные кровоизлияния.

Факторы риска

- Употребление алкоголя.
- Психические и неврологические расстройства.

Проявления острого отравления

- Психоневрологические расстройства, последовательность стадий (в зависимости от количества принятого вещества).
  - † I стадия (лёгкое отравление).
    - ‡ Наркотическое опьянение, спутанность сознания, оглушение, сопорозный глубокий сон.
    - ‡ Гипотония мышц и снижение сухожильных рефлексов, мозжечковая атаксия.
    - ‡ Иногда гипотония мышц сменяется периодическим повышением мышечного тонуса по спастическому типу и повышением сухожильных рефлексов.
  - † II стадия (отравление средней тяжести).
    - ‡ Кома, обычно с угнетением роговичных и сухожильных рефлексов, нарушение глотания, ослабление кашлевого рефлекса.

‡ Зрачки обычно узкие, реакция на свет отсутствует.

† III стадия (тяжёлое отравление).

‡ Глубокая кома с арефлексией, атонией и отсутствием реакции на боль.

‡ Преобладание мидриаза; реакция зрачков на свет и роговичные рефлексы отсутствуют.

‡ Нарушения дыхания — от поверхностного аритмичного дыхания до его остановки.

‡ Сердечно-сосудистые нарушения — тахикардия, падение АД (угнетение сосудодвигательного центра).

‡ Расстройства терморегуляции (гипо- или гипертермия).

• Нарушения дыхания (наблюдают в 10—15% случаев).

† Обструктивные нарушения, вызванные асфиксией вследствие бронхореи и гиперсаливации, западения языка, ларингобронхоспазма, аспирации (преобладают при поверхностной коме).

† Центрогенные нарушения, вызванные угнетением нейронов продолговатого мозга (преобладают при глубоком коматозном состоянии).

• Нарушения функции ССС.

† Тахикардия, артериальная гипотензия, признаки сердечной недостаточности.

† Токсическая дистрофия миокарда, обратимая при выздоровлении.

Проявления хронического отравления

• Абстинентный синдром.

† Через 16—20 ч после последнего приёма барбитуратов появляются беспокойство, слабость, нарастающий тремор рук, бессонница.

† Через 24—30 ч симптоматика становится более выраженной, присоединяются тошнота, рвота, боль в животе; выявляются признаки респираторного и метаболического ацидоза.

† На 2—3-й день воздержания могут появиться клонико-тонические судороги вплоть до эпилептического статуса, зрительные галлюцинации, гипертермия, двигательное возбуждение, синусовая тахикардия, признаки ишемии миокарда, коллапс; возможен летальный исход.

• См. также «Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ».

Лечение

Общая тактика

Госпитализация в токсикологический центр.

• Этиотропная терапия

Промывание желудка через зонд с последующим введением сорбента (активированный уголь), рвотные средства (при сохранении сознания!); обеспечение адекватной вентиляции лёгких.

• Патогенетическое лечение

Инфузионная терапия; коррекция КЩР; форсированный диурез (при поверхностной коме) • Гемосорбция, перитонеальный диализ, гемодиализ † Ранний гемодиализ эффективен при высокой концентрации в крови барбитуратов длительного действия † Наиболее эффективный метод — гемосорбция (в 2—3 раза сокращает время пребывания больных в коме), особенно при отравлениях барбитуратами короткого действия и бензодиазепинами, плохо выводимыми из организма при гемодиализе • Симптоматическая терапия: ликвидация тяжёлых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирование судорожного синдрома, устранение осложнений.

Специфическая (антидотная) терапия. Специфический антидот при отравлении бензодиазепинами — флумазенил в/в.

Прогноз зависит от количества токсичного вещества и своевременности оказанной помощи.

• Смертельная доза вариабельна. Обычно смертельным считают одномоментный приём около 10 лечебных доз каждого из препаратов или их смеси.

МКБ. Т42 Отравление противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами.

АЛКОГОЛИЗМ

Алкоголизм — выраженное нарушение социальной, психологической и физиологической адаптации вследствие регулярного употребления алкоголя. Заболевание постепенно ведёт к физической, интеллектуальной, эмоциональной деградации и распаду личности. Характеризуется психологической и физической зависимостью от алкоголя, развитием абстинентного синдрома, социальных проблем. Чаще формируется в 20—29 лет.

Распространённость. До 20% взрослого населения России.

Зависимость от возраста • У детей и подростков зависимость от алкоголя отрицательно влияет на развитие и созревание, приобретение социальных, образовательных и профессиональных навыков. Основные признаки и симптомы: депрессия, суицидальные мысли или попытки, уход из семьи, антисоциальное поведение, жестокость и стремление к разрушению, низкая успеваемость в школе, беспорядочная половая жизнь, скудость интересов и увлечений, неустойчивость настроения • Пожилые более чувствительны к влиянию алкоголя. Алкоголизм у них часто не диагностируют; симптомы крайне вариабельны. Их часто относят на счёт хронических заболеваний или деменции.

Зависимость от пола. Мужчины болеют в 5 раз чаще. Женщины более склонны к одиночному пьянству, алкоголизм развивается быстрее.

Факторы риска • Употребление алкоголя • Влияние других психотропных веществ, *в том числе* никотина • Алкоголизм в семейном анамнезе (риск развития алкоголизма у детей алкоголика — 50%) • Принадлежность к мужскому полу в сочетании с молодым возрастом, отсутствием семьи • Систематическое употребление алкоголя в количестве 5 алкогольных доз и более (60 мл чистого этилового спирта), пребывание в состоянии опьянения по крайней мере 1 раз в неделю • Семейный или социокультурный фон, благоприятствующий злоупотреблению алкоголем; восприятие злоупотребления алкоголем как нормального явления • Повышенная чувствительность к алкоголю • Неблагополучие общества (экономическое, идеологическое, нравственное).

Метаболизм этанола

- После приёма этанол быстро всасывается из желудка и тонкой кишки в кровь и циркулирует в ней, легко проникая в клетки. 5—10% этанола выделяются с мочой, калом, потом, молоком, выдыхаемым воздухом. 90% окисляются в итоге до воды и CO_2 со скоростью 5—10 мл/ч (в перерасчёте на чистый этиловый спирт).
- Окисление этанола происходит преимущественно в печени сначала до ацетальдегида (реакцию катализируют алкогольдегидрогеназы). Окисление ацетальдегида до воды и CO_2 катализируют ацетальдегиддегидрогеназы. Некоторое значение для деградации этанола имеет каталаза. Ацетальдегид циркулирует во внутренней среде, легко проникает через клеточные мембраны и крайне токсичен. Токсичность алкоголя определяется токсичностью прежде всего ацетальдегида, а затем — этанола.
- Изменение функций ЦНС определяется содержанием этанола в крови: † 50 мг% — седативный эффект † 50—150 мг% — нарушение координации движений (100 мг% и менее в США и ряде стран Европы узаконена как допустимая при управлении автомобилем, хотя при этих концентрациях уже имеется токсический эффект. В ряде стран и в России управление автомобилем запрещено при любой концентрации алкоголя в крови) † 150—200 мг% — тяжёлая интоксикация, возбуждение † 300—400 мг% — бессознательное состояние † >400 мг% - потенциально смертельная концентрация.
- Алкогольдегидрогеназы (АлДГ, КФ 1.1.1.1) † АлДГ1 (*103700, α-субъединица АлДГ) активна преимущественно в печени плода, слабоактивна в печени взрослых † АлДГ2 (*103720, β-субъединица АлДГ) экспрессируется в лёгких, почках и печени плода и взрослых. Значительная часть активности АлДГ печени определяется АлДГ2 † АлДГ3 (*103730, γ-субъединица АлДГ, 2 аллеля) активна в кишечнике и почках плода и детей младшего возраста † АлДГ4 (*103740, π-субъединица АлДГ) определяет не менее 40% активности АлДГ печени взрослого человека, особенно при высокой концентрации этанола † АлДГ5 (*103710, χ-субъединица АлДГ) обнаружена во многих органах, расщепляет преимущест-

венно длинноцепочечные спирты, единственная форма АлДГ мозга † АлДГ6 (*103735) найдена в желудке и печени, субстратная специфичность неясна † АлДГ7 (*600086) обнаружена в желудке и других органах, но отсутствует в печени.

- Ацетальдегиддегидрогеназа (АцДГ, КФ 1.2.1.3) † Цитозольная форма (*100640, 9q21, АцДГ1) крайне чувствительна к ингибирующему эффекту дисульфирама. Активность значительно подавлена у алкоголиков. При генетически дефектной или ингибированной активности после приёма рюмки водки происходит значительное увеличение содержания ацетальдегида (средние значения 37,3 против 2,1 мкмоль/л у неалкоголиков), что часто сопровождается сосудистой вегетативной реакцией — вазодилатация (быстрое покраснение кожи лица) † Митохондриальная форма (*100650, 12q24.2, АцДГ2) нечувствительна к дисульфираму.

Проявления

- Общие признаки † Больные выглядят старше своих лет † Лицо пастозное, розоватого цвета; в последующем — гиперемия. При воздержании гиперемия постепенно исчезает и на фоне бледности проступают телеангиэктазии на крыльях носа, щеках, шее, верхней части груди † Тургор кожи снижен † Тонус мышц восстанавливается при приёме спиртного.
- Изменение поведения † Психологическая и социальная дезадаптация † Волевая распущенность, небрежность в одежде, нечистоплотность † Проблемы в семейной жизни (разводы, раздельное проживание супругов) † Тревога, депрессия, бессонница † Социальная изоляция † Обусловленные приёмом алкоголя правонарушения † Психологический и физический дискомфорт, исчезающий после приёма алкоголя † Неоднократные, но безуспешные попытки прекратить или ограничить употребление алкоголя † Потеря интереса к ситуациям, не связанным с употреблением алкоголя † Проблемы на работе (пассивность, прогулы, снижение работоспособности, конфликты с коллегами, частая смена места работы) † Ретроградная амнезия на период алкогольного опьянения † Жалобы членов семьи или друзей на изменения поведения, связанные с употреблением алкоголя, возникающие и вне состояния алкогольного опьянения.
- Поражение внутренних органов † ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, проявления хронического поражения печени (жировая инфильтрация и цирроз печени), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, симптомы панкреатита † Злоупотребление алкоголем нарушает способность тонкой кишки всасывать различные вещества, включая витамины и аминокислоты † ССС: умеренная артериальная гипертензия, аритмии или тахикардия (наджелудочковая), симптомы алкогольной кардиомиопатии † Дыхательная система: симптомы аспирационной пневмонии, бронхита, часто связанные с сопутствующим курением † Импотенция, атрофия яичек † Эндокринная система/обмен веществ: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, кушингоидное телосложение, гинекомастия; часто развивается гипог-

ликемия, в бессознательном состоянии (часто сопутствует опьянению) приводящая к смертельному исходу † Кожа: признаки повреждений вследствие несчастных случаев и травм, ожоги (особенно от сигарет), кровоподтёки на различных стадиях заживления, неудовлетворительное гигиеническое состояние кожи † Опорно-двигательная система: костные мозоли и переломы на различных стадиях заживления, миопатии † Нервная система: снижение познавательных способностей (например, ухудшение памяти на последние события), периферическая невропатия, синдром *Вернике—Корсакова* † Органы головы и шеи: гиперемия лица, гипертрофия околоушных слюнных желёз, неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта.

Синдромы

- Синдром изменённой реактивности — изменение переносимости спиртных напитков, исчезновение защитных реакций при передозировке алкоголя, способность к систематическому употреблению спиртного и извращение его действия, амнезии на период опьянения (палимпсесты). На начальных стадиях алкоголизма переносимость спиртного значительно возрастает (синдром толерантности к алкоголю), в дальнейшем она резко снижается.
- Синдром психической зависимости — навязчивое влечение к опьянению, психический дискомфорт (дезорганизация психической деятельности, неспособность к умственной работе) в трезвом состоянии и улучшение психических функций в состоянии опьянения.
- Синдром физической зависимости — физическая (неудержимая) потребность в опьянении, потеря контроля за количеством выпитого спиртного, проявления абстиненции, улучшение физических функций в состоянии опьянения.
- Синдром последствий хронической интоксикации † Психические последствия: астения, психопатизация, деградация личности, расстройства настроения часто с агрессивным поведением и суицидальными попытками; острые (делирий, галлюцинаторно-параноидный синдром) и хронические (бред ревности, *корсаковский* психоз) психозы; в далеко зашедших случаях — алкогольная деменция † Неврологические последствия: острые мозговые синдромы: эпилептиформный, *Гайе—Вернике*, мозжечковый, стриопаллидарной недостаточности; периферические невриты; атрофия зрительного, слухового нервов.
- Синдром алкогольного идиосинкразического опьянения (патологического опьянения) возникает редко и характеризуется внезапным появлением выраженных отклонений в поведении после употребления небольшого количества алкоголя † Наблюдают спутанность сознания, дезориентацию; возможны бред и зрительные галлюцинации, психомоторное возбуждение, агрессивное поведение, депрессия с суицидальными тенденциями † Обычно продолжается несколько часов, оканчивается длительным сном с последующей амнезией на эпизод патологического опьянения.
- Абстинентный синдром развивается обычно через 12—24 ч после последнего приёма алкоголя † На начальных стадиях — симпатикотоническое перевоз-

буждение: гиперемия верхней части туловища, отёчность лица, потливость, тремор пальцев и кистей рук, тошнота, рвота, жидкий стул, задержка мочи, отсутствие аппетита, бессонница, головокружение и головная боль, мидриаз, боли в области сердца, животе. Часто возникают эпилептиформные припадки † На последних стадиях — вегетативные расстройства: вялость, падение сосудистого тонуса, бледность, цианоз, холодный пот, заострение черт лица, мышечная гипотония, атаксические нарушения (вплоть до невозможности самостоятельно передвигаться).

- Делирий алкогольный — позднее проявление алкогольного синдрома отмены. Проявления: возбуждение, беспокойство, агрессивное поведение, бессонница, тремор, бред, галлюцинации, атаксия, лихорадка, атоническая диспепсия и расстройства сердечной деятельности; характерны светлые интервалы с прояснением сознания, чаще наблюдаемые днём, продолжительность — от нескольких минут до нескольких часов. Синоним: *белая горячка*. **МКБ. F10.4** Абстинентное состояние с делирием, вызванное употреблением алкоголя.
- Алкогольный галлюциноз — органический галлюциноз с красочными и устойчивыми галлюцинациями (слуховыми или зрительными), чаще неприятного содержания; обычно начинается через 48 ч после выхода из состояния хронического опьянения; иногда сопровождается бредом при отсутствии симптомов аффективных расстройств или органического психосиндрома. Расстройство наблюдают в любом возрасте (у мужчин в 4 раза чаще); ему предшествует период достаточно длительного чрезмерного пьянства, в течение которого у субъекта вырабатывается зависимость от алкоголя. В одних случаях галлюцинации продолжаются несколько недель, в других (редко) — могут быть постоянными.
- Алкогольный амнестический синдром (*корсаковский* синдром) — необратимые нарушения краткосрочной памяти при отсутствии поражения сенсорной сферы; наступает вслед за длительным периодом сильного пьянства; отсутствует связь с каким-либо соматическим или другим психическим расстройством.
- Алкогольная энцефалопатия (*277730, 3p14.3, дефект гена транскетолазы [КФ 2.2.1.1], р).
- Деменция.
- Гиперлипидемия типа V (238400, р): панкреатит, гиперлипидемия, гиперлипопротеинемия, гипербеталипопротеинемия, повышенное содержание холестерина, выраженная триглицеридемия, нарушения теста переносимости глюкозы.

Стадии развития

- Начальные признаки † На фоне бытового пьянства уменьшаются признаки интоксикации; и в опьянении, и в трезвом состоянии поднимаются жизненный тонус, двигательная активность, настроение; аппетит, сон, половые от-

ношения не нарушены † Приём алкогольных напитков в светлое время суток не вызывает дискомфорта; рвота при передозировке возникает, но наутро после передозировки исчезает отвращение при мыслях о спиртном † Подъём жизненного тонуса часто сменяется периодами раздражительности, конфликтности.

- I стадия (длительность 1—4 года) † Синдром изменённой реактивности: значительное возрастание переносимости спиртного, рвоты при передозировке нет, палимпсесты † Синдром психической зависимости: постоянные мысли о спиртном, чувство дискомфорта в трезвом состоянии † Синдром физической зависимости отсутствует † Синдром последствий интоксикации: астения, преходящие соматоневрологические нарушения.

- II стадия (длительность 5—15 лет) † Синдром изменённой реактивности: максимальная переносимость спиртного; ежедневное пьянство. Периодичность приёма алкоголя может быть связана только с внешними причинами, например отсутствием денег (псевдозапои). Седативный эффект алкоголя исчезает, наблюдают только активирующий. Палимпсесты сменяются полной амнезией при внешней упорядоченности поведения (амнезия у неалкоголиков возникает при сопорозном состоянии с обездвиженностью) † Синдром психической зависимости: психическое благополучие зависит от постоянства приёма алкоголя; в трезвом состоянии — дезорганизация психической деятельности, неспособность к умственной работе † Синдром физической зависимости: неудержимое влечение к алкоголю, диктующее поведение, искажающее представления о нравственных ценностях, взаимоотношениях. В трезвом состоянии больной подавлен, неработоспособен, раздражителен. Приём спиртного восстанавливает физические функции † Абстинентный синдром в форме симпатико-тонического перевозбуждения † Синдром последствий интоксикации ‡ Психическая сфера — потеря творческих способностей, снижение интеллекта, расстройства личности, аффективные расстройства. Бредовые идеи (например, ревности), возникающие сначала только в состоянии опьянения, в дальнейшем могут перейти в стойкий бред, что создаёт опасность для близких больного. Любое заболевание, травма, оперативное вмешательство могут осложниться острым алкогольным психозом, а толерантность к алкоголю приводит к возникновению перекрёстной толерантности к некоторым средствам для наркоза ‡ Нервная система — невриты, скотомы, сужение полей зрения, снижение слуха на определённые частоты, атаксия, нистагм, нарушение координации движений ‡ Поражение ССС, печени и др.

- III стадия (длительность 5—10 лет) † Синдром изменённой реактивности: снижение переносимости спиртного. Многодневное пьянство (запои) приводит к физическому и психическому истощению с последующим воздержанием в течение некоторого времени, глубокое опьянение достигается малыми дозами. Активирующее действие алкоголя исчезает, он лишь поддерживает тонус; практически каждый эпизод опьянения заканчивается амнезией † Синдром психической зависимости: симптомы незаметны на фоне грубых психических изменений † Синдром физической зависимости: неудержимое

влечение определяет жизнь больного; отсутствие количественного контроля и низкая переносимость часто приводят к смертельному исходу † Абстинентный синдром в форме вегетативных расстройств † Синдром последствий интоксикации ‡ Психика истощена, практически отсутствуют эмоции (за исключением самых примитивных — жестокость, злоба). Больной не способен к продуктивной деятельности, нуждается в постоянном контроле ‡ Деменция нередко представлена псевдопаралитическими проявлениями ‡ Возможны хронический галлюциноз, бред ревности ‡ При неврологическом исследовании — энцефалопатии и полиневриты; до 20% алкоголиков страдают алкогольной энцефалопатией с эпилептическим синдромом ‡ Поражены практически все органы и системы; характерно сочетание кардиомиопатии и поражения печени.

Специальные исследования

• Психологические тесты: например, следующие 4 вопроса (чувствительность и специфичность менее 70%, основное достоинство — возможность тестирования при сборе анамнеза, положительный ответ более чем на 2 вопроса позволяет заподозрить алкоголизм) † *Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков*? † *Возникало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих* (*друзья, родственники*) *говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков*? † *Испытывали ли Вы когда-нибудь чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков*? † *Возникало ли у Вас желание принять спиртное на следующее утро после эпизода употребления алкоголя*? • Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография головного мозга: атрофия коры, структурные изменения в ядрах таламуса, а также обонятельном и промежуточном мозге • Биопсия печени: признаки алкогольного гепатита или цирроза.

Лечение

• Показаниями для стационарного проведения детоксикации являются: † Симптомы алкогольного делирия, алкогольный делирий в анамнезе † Невозможность завершить первичную детоксикацию амбулаторно † Сопутствующие заболевания, требующие госпитализации † Выраженные психические нарушения (*в том числе* депрессия с суицидальными тенденциями) † Невозможность получить твёрдое обязательство полностью исключить употребление алкоголя † Неблагоприятное социальное окружение.

Диета — полноценное питание, восполняющее недостаток витаминов группы В, магния, фосфора, цинка.

Общая тактика • Контролируемое потребление алкоголя (например, ограничение одним эпизодом в конце недели) сопровождается высоким риском возобновления алкоголизма • Большинство алкоголиков обращаются к врачу в результате воздействия извне. Прогноз лучше дать при добровольном обращении • Необходим благоприятный психологический фон — понимание и отсутствие

осуждения со стороны врача и близких • Лечение обычно проводят в наркологических диспансерах, больницах, специализированных отделениях и палатах врачи-наркологи и психиатры (лечение в общемедицинской сети часто неэффективно). Основные задачи † снятие абстинентного синдрома и последствий интоксикации † подавление влечения, формирование соматической или психической негативной реакции при употреблении алкоголя (сенсибилизация, условнорефлекторное отвращение) † изменение отношения к пьянству (психотерапия) † Поведенческая терапия: обучение алкоголика способам снижения тревожности (релаксации, искусству владеть собой, новым способам адаптации к окружающей среде) † купирование острых алкогольных психозов, защита от нанесения повреждений алкоголиком самому себе и другим (насильственное ограничение активности, введение седативных и других психотропных средств) • В ряде стран эффективно работает добровольное содружество алкоголиков (Анонимные алкоголики [АА]).

Патогенетическая лекарственная терапия

- При абстинентном синдроме — большие дозы витаминов С и В, особенно тиамина (при возникновении синдрома *Вернике—Корсакова* — тиамина гидрохлорид 50—100 мг/сут) и инфузионная терапия (5% р-р глюкозы, р-р *Рингера* и т.д.).

- С целью детоксикации и купирования абстиненции применяют хлордиазепоксид (хлозепид), диазепам (сибазон), лоразепам † β-Адреноблокаторы (пропранолол [анаприлин], атенолол) при персистирующей синусовой тахикардии † Клонидин (клофелин) для устранения симптомов вегетативной дисфункции (тремора, тахикардии, артериальной гипертензии).

- Специальные средства для лечения алкоголизма † Дисульфирам (тетурам). Приём алкогольного напитка в течение 12 ч после дисульфирама вызывает тяжёлую реакцию, продолжающуюся 1—3 ч: чувство прилива к голове (через 5—15 мин), расширение сосудов кожи лица и шеи, головная боль, тахикардия, затруднение дыхания, потоотделение; через 30—60 мин появляются тошнота и рвота, может развиться коллапс. Назначив алкоголь на фоне действия тетурама, вырабатывают отрицательный условный рефлекс на вкус и запах алкоголя † Налтрексон для уменьшения потребности в алкоголе и устранения его тонизирующего действия.

Течение и прогноз • Хроническое рецидивирующее течение • Прогноз зависит от давности и интенсивности злоупотребления, вида и качества спиртных напитков, характера последствий интоксикации. Антиалкогольное лечение лишь на определённом этапе приостанавливает развитие болезни • Смерть наступает в результате декомпенсации жизненно важных систем в связи с запоем, абстинентным состоянием, интеркуррентными заболеваниями, при которых смертность алкоголиков в 3—4 раза превышает среднюю • В запущенных случаях психическая и соматоневрологическая инвалидизация нарастает (даже при воздержании от спиртных напитков) вследствие дефицита нейроэндокринной регуляции, расстройств обмена веществ, питания, патологии органов и систем (атрофия мозговой ткани, дисфункция печени, поджелудочной железы и т.д.).

МКБ • F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя • **F10.0** Острая интоксикация, вызванная употреблением алкоголя • **F10.1** Пагубное употребление алкоголя • **F10.2** Синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя • **F10.3** Абстинентное состояние, вызванное употреблением алкоголя • **F10.4** Абстинентное состояние с делирием, вызванное употреблением алкоголя • **F10.5** Психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя • **F10.6** Амнестический синдром, вызванный употреблением алкоголя • **F10.7** Резидуальные и отсроченные психотические расстройства, вызванные употреблением алкоголя • **F10.8** Другие психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением алкоголя • **F10.9** Психическое расстройство и расстройство поведения, вызванное употреблением алкоголя, неуточнённое.

ГЛАВА 19

АДАПТАЦИЯ И СТРЕСС

Адаптация — системный, стадийно развивающийся процесс приспособления организма к факторам чрезвычайной силы, длительности и/или необычного характера (стрессовым факторам).

Адаптация

Адаптационный процесс — общая реакция организма на действие чрезвычайного для него фактора внешней или внутренней среды, характеризующаяся стадийными специфическими и неспецифическими изменениями жизнедеятельности, обеспечивающая повышение резистентности организма к воздействующему на него фактору и как следствие — приспособляемости его к меняющимся условиям существования.

Впервые представление об адаптационном процессе было сформулировано патологом Селье в 1935—1936 гг. Г. Селье выделял общую и местную форму синдрома.

- Общий (генерализованный, системный) адаптационный синдром характеризуется вовлечением в процесс всех или большинства органов и физиологических систем организма.
- Местный адаптационный синдром наблюдается в отдельных тканях или органах при их альтерации, возникает при локальных повреждениях тканей, развитии в них воспаления, опухолей, аллергических реакций и других местных патологических процессов. Однако и местный адаптационный синдром формируется при большем или меньшем участии всего организма.

При оптимальной реализации процесса адаптации формируется отсутствовавшая ранее высокая устойчивость организма к фактору, вызвавшему этот процесс, а нередко и к раздражителям другого характера (феномен перекрестной адаптации).

Отсюда следует, что адаптация обеспечивает формирование способности организма жить в условиях, которые ранее были практически несовместимы с жизнью, и выполнять задачи, ранее для него неразрешимые. Если действующий чрезвычайный (стрессовый) фактор характеризуется высокой (разрушительной) интенсивностью и/или чрезмерной длительностью, то развитие процесса адаптации может сочетаться с нарушением жизнедеятельности организма, возникновением различных болезней или даже смертью его.

Адаптация организма к стрессовым факторам характеризуется активацией специфических и неспецифических реакций и процессов (рис. 19-1).

Рис. 19-1. Компоненты развития процесса адаптации к чрезвычайному фактору.

- Специфический компонент развития адаптации обеспечивает приспособление организма к действию конкретного фактора (например, к гипоксии, холоду, физической нагрузке, значительному избытку или недостатку какого-либо вещества, существенному сдвигу важного параметра гомеостаза и т.п.).
- Неспецифический компонент механизма адаптации заключается в общих, стандартных, неспецифических изменениях в организме, возникающих при воздействии любого фактора необычной силы, характера и/или длительности. Эти изменения описаны как стресс-реакция, или стресс.

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА

Причины возникновения адаптационного синдрома под влиянием чрезвычайных факторов подразделяют на экзогенные и эндогенные. Наиболее часто адаптационный синдром вызывают экзогенные агенты различной природы.

Экзогенные факторы:

- Физические: значительные отклонения атмосферного давления, колебания температуры, существенные повышенная или пониженная физическая нагрузка, гравитационные перегрузки.
- Химические: дефицит или повышенное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, голодание, недостаток или избыток поступающей в организм жидкости, интоксикации организма химическими веществами.

- Биологические: инфицирование организма и интоксикации экзогенными БАВ.

Эндогенные причины развития адаптационного синдрома:

- Недостаточность функций тканей, органов и их физиологических систем.
- Дефицит или избыток БАВ (гормонов, ферментов, цитокинов, пептидов и др.).

Условия возникновения адаптационного синдрома:

- Состояние реактивности организма. Нередко именно от неё во многом зависит как возможность (или невозможность) возникновения, так и особенности динамики этого процесса.
- Конкретные условия, при которых патогенные факторы действуют на организм (например, высокая влажность воздуха и наличие ветра усугубляет патогенное действие низкой температуры; недостаточная активность ферментов микросом печени ведёт к накоплению в организме токсичных продуктов обмена веществ и к развитию эндотоксинового шока).

СТАДИИ АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА

Адаптационный синдром начинает развиваться на фоне генерализованной ориентировочной реакции, активации неспецифического, а также специфического ответа на причинный фактор. В последующем формируются временные связи и функциональные системы, обеспечивающие организму либо «уход» от действующего чрезвычайного агента, либо преодоление патогенных его эффектов, либо оптимальный уровень жизнедеятельности, несмотря на продолжающееся влияние этого агента, т.е. собственно адаптацию (рис. 19-2).

Рис. 19-2. Общий механизм адаптационного синдрома на стадии повышенной устойчивой резистентности.

Стадия экстренной адаптации

Первая стадия адаптационного синдрома — срочной (экстренной) адаптации — заключается в мобилизации предсуществующих в организме компенсаторных, защитных и приспособительных механизмов. Это проявляется триадой закономерных изменений.

- Значительная активация «исследовательской» поведенческой деятельности индивида, направленной на получение максимума информации о чрезвычайном факторе (его природе, силе, периодичности влияния и др.) и последствиях его действия.
- Гиперфункция многих систем организма, но преимущественно тех, которые непосредственно (специфически) обеспечивают приспособление к данному фактору (низкой и высокой температуре, чрезмерной физической нагрузке, гипоксии, значительно повышенному или пониженному атмосферному давлению и др.). Эти системы (физиологические и функциональные) называют доминирующими.
- Мобилизация органов и физиологических систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, крови, ИБН, тканевого метаболизма и др.), которые реагируют на воздействие любого чрезвычайного для данного организма фактора. Это сочетается с многократным по сравнению с нормой возрастанием катаболизма энергоёмких соединений, повышением проницаемости мембран клеток, ферментемией, интенсификацией трансмембранных процессов, отрицательным азотистым балансом, снижением массы тела и другими изменениями в организме. Совокупность этих реакций обозначают как неспецифический — стрессорный компонент механизма адаптационного синдрома.

Механизмы

В основе развития срочной адаптации лежит несколько взаимосвязанных механизмов.

- Запуск этих механизмов осуществляется в результате активации под действием чрезвычайного фактора нервной и эндокринной систем и как следствие — значительного увеличения в крови и других жидкостях организма так называемых стрессорных, активирующих функцию и катаболические процессы гормонов и нейромедиаторов — адреналина, норадреналина, глюкагона, глюко- и минералокортикоидов, тиреоидных гормонов и др.
- Существенную роль в развитии стадии срочной адаптации и гиперфункции органов играет увеличение содержания в тканях и их клетках различных местных «мобилизаторов» функций — Ca^{2+}, ряда цитокинов, пептидов, нуклеотидов и др. Последние прямо или опосредованно активируют протеинкиназы и процессы, катализируемые ими, — липолиз, гликолиз, протеолиз, трансмембранный перенос ионов и молекул, секрецию и др.
- Одновременно существенно изменяется физико-химическое состояние мембранного аппарата клеток, а также кинетическая активность ферментов.

Особую роль в модификации клеточных мембран и ферментов играет закономерная на этой стадии интенсификация СПОЛ, активация фосфолипаз, липаз и протеаз. Это облегчает реализацию трансмембранных процессов (переноса субстратов и продуктов метаболизма, ионов, жидкости, кислорода, углекислого газа и др.), изменяет чувствительность и количество рецепторных структур.

- Параллельно регистрируются признаки усиленного распада органических соединений (белков, липидов, углеводов и их комплексов), клеточных структур и мобилизации пластических ресурсов организма. В связи с этим в крови и других биологических жидкостях значительно возрастает уровень аминокислот, глюкозы, ВЖК, нуклеотидов.
- Значительное и длительное увеличение функции органов, расхода субстратов обмена веществ и макроэргических нуклеотидов, относительная недостаточность кровоснабжения тканей могут сопровождаться развитием в них дистрофических изменений и даже некроза. В связи с этим на стадии срочной адаптации возможны развитие болезней, болезненных состояний и патологических процессов (например, язвенных изменений в ЖКТ, артериальной гипертензии, иммунопатологических состояний, нервно-психических расстройств, инфаркта миокарда и др.) и даже гибель организма.

Биологический смысл реакций, развивающихся на стадии срочной адаптации (несмотря на их неспецифичность, несовершенство, высокую энергетическую и субстратную «стоимость»), заключается в создании условий, необходимых для того, чтобы организм «продержался» до этапа формирования его устойчивой повышенной резистентности к действию экстремального фактора.

Стадия повышенной резистентности

Вторая стадия адаптационного синдрома — повышенной устойчивой резистентности, или долговременной адаптации организма к действию чрезвычайного фактора — реализуется следующим образом.

- Формируется состояние специфической устойчивости организма как к конкретному агенту, вызвавшему адаптацию, так нередко и к другим факторам. Этот феномен получил название перекрестной адаптации.
- Увеличивается мощность и надёжность функций органов и физиологических систем, обеспечивающих адаптацию к определённому фактору. В таких доминирующих системах наблюдается увеличение числа и/или массы структурных элементов (т. е. гипертрофия и гиперплазия их), желёз внутренней секреции, эффекторных тканей и органов. Указанные изменения являются следствием более высокой активации синтеза именно в них нуклеиновых кислот и белков. Комплекс таких изменений обозначают как системный структурный след процесса адаптации.
- Устраняются признаки стрессорной реакции, формируется эффективное приспособление организма к чрезвычайному фактору, вызвавшему про-

цесс адаптации. В результате формируется надёжная, устойчивая адаптация организма к меняющимся социально-биологическим условиям среды.

- Реализуются процессы, как активировавшиеся на первой его стадии, так и включающиеся дополнительно. К числу последних относятся реакции, обеспечивающие преимущественное энергетическое и пластическое обеспечение клеток гиперфункционирующих доминирующих систем. Последнее сочетается с лимитированием снабжения кислородом и субстратами метаболизма других систем организма. Это осуществляется за счёт реакций двух категорий:
  - † перераспределения кровотока — увеличения его в тканях и органов доминирующих систем при снижении в других;
  - † активации генетического аппарата длительно гиперфункционирующих клеток, синтеза нуклеиновых кислот и белков в них с последующей гипертрофией и гиперплазией их субклеточных структурных элементов при одновременном торможении экспрессии генов в клетках недоминирующих систем и органов (например, пищеварения, мышечной, почках и др.).
- При повторном развитии процесса адаптации возможна значительная гиперфункция и избыточная (патологическая) гипертрофия клеток доминирующих систем. Это может привести к нарушению их пластического обеспечения и как следствие — к угнетению синтеза в них нуклеиновых кислот и белка, расстройствам обновления структурных элементов клеток, гибели клеток.

Стадия истощения

Третья стадия процесса адаптации обозначена как стадия истощения, или изнашивания. Эта стадия адаптационного синдрома не обязательна. В большинстве случаев процесс адаптации завершается формированием долговременной повышенной устойчивости организма к действующему на него чрезвычайному фактору.

При развитии этой стадии процессы, лежащие в её основе, могут обусловить развитие болезней и даже гибель организма. Последнее наиболее вероятно при повторном, особенно многократном, развитии процесса адаптации, при прекращении и последующем действии через какой-то отрезок времени того же или другого чрезвычайного фактора. Так, при адаптации к значительной физической нагрузке, гипоксии, холоду и другим факторам в органах и тканях развиваются существенные структурные изменения (в головном мозге гипертрофируются нейроны различных нервных центров; увеличивается масса коркового и мозгового вещества надпочечников, ткани щитовидной и некоторых других желёз внутренней секреции; гипертрофируются миокард, отдельные группы скелетной мускулатуры, а особенно клетки органов и тканей, участвующих в реализации процесса специфической адаптации к данному фактору).

Многократное развитие адаптационного синдрома может привести к изнашиванию систем, обеспечивающих специфическую адаптацию к данному, а не-

редко и к другим факторам. Последнее наблюдается у пожилых лиц или после перенесённых тяжёлых хронических болезней, поскольку возможности систем энергетического и пластического обеспечения процессов синтеза и разрушения структур, репарации нуклеиновых кислот и белков при указанных условиях значительно снижены.

Это может способствовать возникновению состояний, обозначаемых как болезни адаптации (точнее — её нарушения) — дизадаптации (например, гипертонической или язвенной, эндокринопатий, невротических состояний, иммунопатологических реакций и др.).

Важным и необходимым компонентом адаптационного синдрома является стресс. Вместе с тем в большом числе случаев он может развиваться и как самостоятельная реакция.

Стресс

Стресс — генерализованная неспецифическая реакция организма, возникающая под действием различных факторов необычных характера, силы и/или длительности. Стресс характеризуется стадийными неспецифическими изменениями в организме — активацией защитных процессов и повышением его общей резистентности с возможным последующим снижением её и развитием патологических процессов.

Для стресса характерна активация именно неспецифических приспособительных и компенсаторных реакций организма, обусловливающих повышение его устойчивости к стрессорному фактору. Однако нарастание силы и/или длительности действия последнего может обусловить истощение адаптивных механизмов организма и привести к развитию патологических процессов, болезней и болезненных состояний.

Причинами стресс-реакции являются те же факторы, что и вызывающие адаптационный синдром (см. выше).

- Воздействие любого чрезвычайного фактора вызывает в организме два взаимосвязанных процесса:
  - † Мобилизацию его физиологических возможностей и формирование функциональных систем, обеспечивающих специфическую адаптацию именно к данному фактору (холоду, гипоксии, физической нагрузке, дефициту субстрата метаболизма, токсину и др.). Другими словами, речь идёт о развитии адаптационного синдрома, рассмотренного выше.
  - † Активацию стандартных, неспецифических реакций, развивающихся при воздействии любого необычного для организма воздействия. Эти реакции и составляют сущность процесса, обозначаемого как собственно стресс, или стресс-реакция.
- Стресс-реакция является обязательным звеном механизма срочной адаптации организма к воздействию любого чрезвычайного фактора.

- Стресс предшествует развитию стадии устойчивой резистентности адаптационного синдрома и является важным фактором, вызывающим формирование этой стадии.
- При развитии повышенной резистентности организма к чрезвычайному фактору устраняется нарушение гомеостаза и стресс-реакция прекращается.
- Если по каким-либо причинам повышенная резистентность организма не формируется (и в связи с этим сохраняются или даже нарастают отклонения параметров гомеостаза организма), то состояние стресса также сохраняется.

СТАДИИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

В процессе развития стресс-реакции условно (по аналогии с адаптационным синдромом, компонентом которого она является) выделяют стадии тревоги, резистентности и истощения.

Стадия тревоги

Первая стадия стресса — общая реакция тревоги (от англ. *alarm reaction*). Ниже последовательно рассмотрены механизмы развития этой стадии стресс-реакции.

- Пусковыми факторами стадии тревоги являются:
  - † воздействие на организм чрезвычайного фактора, нарушающего гомеостаз (боль, холод, гипоксия, гипо- или гипербария и др.);
  - † отклонение от нормального диапазона различных параметров гомеостаза (pO_2, pH, рост, АД, ОЦК, температура тела и др.).
- В ответ на это усиливается поток афферентных сигналов, изменяющих деятельность корковых и подкорковых нервных центров регуляции жизнедеятельности организма.
- В нервных центрах экстренно формируется определённая программа эфферентных сигналов.
- Реализация этой программы осуществляется с участием нервных и гуморальных механизмов регуляции (рис. 19-3).
- В связи с этим на стадии тревоги стресс-реакции закономерно активируются симпатико-адреналовая, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, щитовидная, поджелудочная и другие железы внутренней секреции.
- Эти и иные изменения ведут к быстрой мобилизации комплекса различных адаптивных механизмов: компенсаторных, защитных, восстановительных.
- Указанные механизмы, являясь неспецифическим компонентом стадии срочного (экстренного) приспособления общего адаптационного синдрома, обеспечивают:

Рис. 19-3. Изменения в организме при стрессе на стадии тревоги.

† уход организма от действия повреждающего фактора или от экстремальных условий существования;

† формирование повышенной устойчивости к альтерирующему влиянию;

† необходимый уровень функционирования организма даже в условиях продолжающегося воздействия чрезвычайного агента. Это достигается благодаря активирующему эффекту катехоламинов, глюко- и минералокортикоидов, глюкагона, тиреоидных и ряда гипофизарных гормонов. Они результируют мобилизацию и ресинтез энергоёмких соединений, субстратов метаболизма, активацию пластических процессов, специфических и неспецифических механизмов защиты.

- Ключевая роль в осуществлении указанных процессов принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и БАВ, образующимся при её активации. Разрушение или удаление гипоталамуса, гипофиза или надпочечников либо блокада эффектов синтезируемых ими веществ значительно снижает или даже устраняет способность организма противостоять воздействию стрессорных факторов.

- Важно, что уже на стадии тревоги стресс-реакции начинает осуществляться транспорт энергетических, метаболических и пластических ресурсов из не активировавшихся при действии данного фактора тканей и органов к тем, которые реализуют специфические адаптивные реакции к так называемым доминирующим органам.

- Значительно выраженная и/или длительная стадия тревоги стресс-реакции, сопровождающаяся гиперкатехоламинемией, повышенным уровнем глюко-

и минералокортикоидов, тиреоидных гормонов и других БАВ, а также ишемией отдельных органов и тканей, может обусловить развитие в них дистрофических изменений, гипотрофии, эрозий, язв и некроза. Такие изменения закономерно выявляются при различных видах тяжёлого затяжного стресса в органах ЖКТ, почках, сердце, лимфоидной ткани и др.

- Активация обмена веществ, пластических процессов и функционирования тканей, органов и их систем, как правило, обеспечивает генерализованную мобилизацию адаптивных механизмов. Благодаря этому через некоторое время общая устойчивость его к действию стресс-факторов начинает повышаться.

Стадия повышенной резистентности

Суть второй стадии стресса — повышение общей резистентности организма к стрессорным воздействиям.

По ходу формирования и реализации второй стадии стресса нормализуются функционирование органов и их систем, интенсивность обмена веществ, уровни гормонов и субстратов метаболизма (рис. 19-4).

Рис. 19-4. Изменения в организме при стрессе на стадии повышенной резистентности.

В основе указанных изменений лежит гипертрофия и/или гиперплазия структурных элементов тканей и органов, обеспечивающих развитие повышенной резистентности организма: желёз внутренней секреции (включая гипофиз, надпочечники, щитовидную железу), сердца, печени, кроветворных органов и др. Одновременно с этим признаки гипертрофии и гиперплазии структур выявляются и в органах, обеспечивающих специфическое долговременное приспособление организма к данному агенту.

Если причина, вызвавшая стресс, продолжает действовать, а интенсивность её сохраняется либо нарастает, то механизмы общей защиты, приспособления и компенсации становятся недостаточными, развивается следующая стадия стресс-реакции — истощения.

Стадия истощения

Третья стадия стресса — истощения — характеризуется расстройством механизмов нервной и гуморальной регуляции, доминированием катаболических процессов в тканях и органах, нарушением их функционирования. В итоге снижается общая резистентность и приспособляемость организма, нарушается его жизнедеятельность (рис. 19-5).

Рис. 19-5. Изменения в организме при стрессе на стадии истощения. СРР — свободнорадикальные реакции; ГЛ — гидролазы; НК — нуклеозиды.

- К указанным на рисунке отклонениям приводит комплекс неспецифических патогенных изменений в различных органах и тканях организма.

† Повышенные уровни катехоламинов, глюкокортикоидов, АДГ, СТГ прямо или опосредованно избыточно активируют фосфолипазы, липазы, генерацию активных форм кислорода и СПОЛ. В результате повреждаются липидсодержащие компоненты клеточных мембран и связанные с ними ферменты и как следствие — расстраиваются трансмембранные и внутриклеточные процессы.

† Высокая концентрация указанных выше гормонов обусловливает также чрезмерную мобилизацию глюкозы, липидов и белковых соединений в различных тканях. С одной стороны, это обеспечивает субстратами метаболизма доминирующие органы и ткани, интенсивно функционирующие при стресс-реакции. С другой стороны, если реакция мобилизации субстратов метаболизма избыточно длительна или интенсивна, это приводит к дефициту веществ, развитию дистрофических процессов и даже некрозу клеток как гиперфункционирующих, так и других тканей и органов.

- Чрезмерно выраженная, длительная и/или повторная стресс-реакция сопровождается феноменом перераспределения кровотока: он усилен в органах, на которые выпадает основная нагрузка, обусловленная действием стрессорного фактора, и снижен (нередко значительно и продолжительно) в других органах. Гипоперфузия их вызывает развитие дистрофий, эрозий и язв. Так, при различных видах избыточно длительного и/или выраженного, а также повторного стресса, как правило, выявляют эрозии и язвы в желудке и кишечнике, гипотрофию лимфоидных органов и тканей.
- При чрезмерно длительном, выраженном, а также повторном стрессе снижается эффективность системы иммунобиологического надзора и облегчается экспрессия клеточных генов. В связи с этим активируется синтез нуклеиновых кислот и белков. Сочетание этих двух феноменов может создать благоприятные условия для экспрессии онкогенов и развития опухолей.

ВИДЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Характер стресс-реакции (динамика развития, исходы и значение) определяется сочетанием индивидуальных свойств организма и характеристиками стрессорного агента (его интенсивностью, длительностью и периодичностью воздействия). Все разновидности стресс-реакций можно разделить на адаптивные и патогенные.

Адаптивная стресс-реакция

- Если активация функций органов и их систем у данного индивида в условиях действия стрессорного агента предотвращает отклонение параметров гомеостаза за пределы нормального диапазона, а чрезвычайный фактор характеризуется умеренной силой и продолжительностью воздействия, то может сформироваться состояние повышенной резистентности организма к нему. В подобных случаях стресс имеет адаптивное значение и повышает приспособляемость организма как к определённому — воздействовавшему на него агенту, так и к некоторым другим (феномен перекрестной неспецифической адаптации). Такую стресс-реакцию называют адаптивной.
- При действии на организм в адаптированном его состоянии того же самого чрезвычайного фактора, как правило, не наблюдается расстройств жизнедеятельности. Более того, повторное воздействие стрессорного агента умеренной силы через определённые промежутки времени (необходимые для реализации восстановительных процессов) формируют устойчивую, длительно повышенную резистентность организма к этому и другим воздействиям.
- Неспецифическое адаптирующее свойство повторного действия различных стрессорных факторов умеренной силы (гипоксии, физической нагрузки, охлаждения, перегревания и др.) используют для искусственного повышения устойчивости организма к стрессорным факторам и предупреждения их повреждающего действия. С этой же целью проводят курсы так называемых

неспецифических лечебно-профилактических процедур: пиротерапии, обливания прохладной и/или горячей водой, различные варианты душа, аутогемотерапии, физических нагрузок, периодических воздействий умеренной гипобарической гипоксии (в барокамерах), дыхания гипоксической газовой смесью и др.

Патогенная стресс-реакция

Чрезмерно длительное и/или частое повторное воздействие сильного стрессорного агента на организм, не способный предупредить нарушения его гомеостаза, может привести к значительным расстройствам жизнедеятельности и развитию экстремального (коллапса, шока, комы) или даже терминального состояния. Такую стресс-реакцию называют патогенной.

АНТИСТРЕССОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

В ряде случаев развитие стресс-реакции, даже значительно выраженной, не вызывает повреждения органов и расстройства жизнедеятельности организма. Более того, часто сама стресс-реакция быстро устраняется. Это означает, что при воздействии чрезвычайного агента в организме наряду с активацией механизма развития стресса достаточно быстро начинают действовать факторы, ограничивающие его интенсивность и продолжительность. Совокупность их обозначают как стресслимитирующие факторы, антистрессорные механизмы организма.

Механизмы реализации

Ограничение стресс-реакции и её патогенных эффектов в организме реализуется при участии комплекса взаимосвязанных факторов. Они активируются как на уровне центральных механизмов регуляции, так и на уровне периферических — исполнительных — органов.

- В головном мозге антистрессорные механизмы реализуются при участии ГАМКергических, дофаминергических, опиоидергических, серотонинергических нейронов и, возможно, нейронов иных химических спецификаций. Продуцируемые этими нейронами вещества тормозят активацию симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем, препятствуют реализации повреждающего действия избытка катехоламинов, глюко- и минералокортикоидов.
- В периферических органах и тканях стресслимитирующий эффект Пг, аденозин, ацетилхолин, факторы антиоксидантной защиты тканей и органов. Эти и другие вещества предотвращают или существенно снижают стрессорную интенсификацию свободнорадикальных процессов, высвобождение и активацию гидролаз лизосом, предупреждают стрессзависимые ишемию органов, язвенные поражения ЖКТ, дистрофические изменения в тканях.

† Пг существенно модулируют эффекты катехоламинов — одного из главных факторов развития стресс-реакции. Пг осуществляют:

‡ торможение Пг Ca^{2+}-зависимого механизма высвобождения норадреналина из нервных окончаний (в результате количество норадреналина в синапсе уменьшается, что ограничивает патогенное действие его избытка на клетки);

‡ торможение образования в клетке цАМФ, а также ускорение разрушения этого второго посредника в связи с активацией фосфодиэстераз;

‡ прямое сосудорасширяющее действие;

‡ гипотензивный эффект;

‡ натрийуретическое влияние;

‡ антитромботическое действие.

† Аденозин, являющийся важным фактором системы энергетического обеспечения клеток и регулятором ряда ключевых метаболических путей в ней, оказывает на уровне органов антистрессорное действие (рис. 19-6).

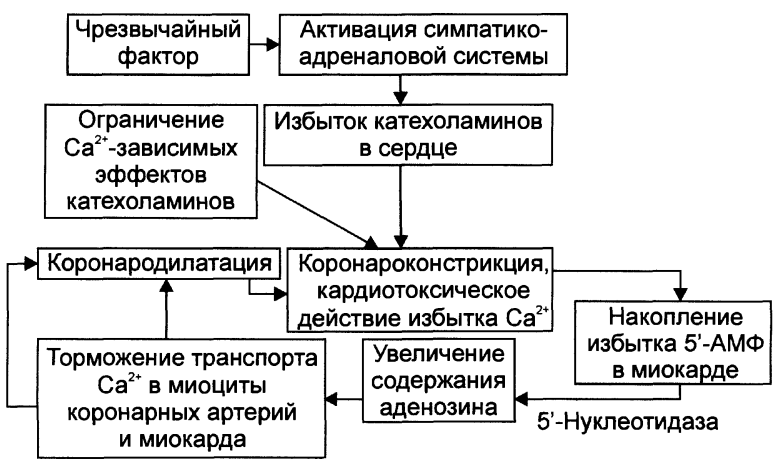


Рис. 19-6. Антистрессорный эффект аденозина в сердце.

‡ Так, в сердце аденозин препятствует развитию стрессорной вазоконстрикции, вызываемой катехоламинами, АДГ, ангиотензином, тромбоксаном A_2.

‡ Под влиянием аденозина ограничивается кардиотоксический эффект избытка катехоламинов. Как первое, так и второе достигается благодаря торможению аденозином избыточного транспорта Ca^{2+} в кардиомиоциты. Повышенная концентрация Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов вызывает разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях, генерацию свободных радикалов, активацию фосфолипаз, контрактуру миофибрилл, гипергидратацию клеток и другие эффекты.

† Ацетилхолин, синтез и высвобождение которого при развитии стресс-реакции увеличены, оказывает во многом сходное (по конечным результатам) с аденозином действие.

† Факторы антиоксидантной защиты в тканях являются важным звеном антистрессорной защиты клеток. Доказано, что стресс-реакция, вызванная любым чрезвычайным фактором, сопровождается значительной активацией генерации активных форм кислорода и реакций липопероксидации.

‡ Чрезмерное усиление указанных процессов может обусловить повреждение клеток и клеточных структур тканей.

‡ Вместе с тем при воздействии чрезвычайного фактора и интенсификации в связи с этим свободнорадикальных реакций в клетках и биологических жидкостях активируются факторы антиоксидантной защиты.

ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Фармакологическая коррекция стресс-реакции базируется на принципах оптимизации функций систем, инициирующих стресс-реакцию под действием чрезвычайного фактора, и предупреждении, уменьшении и/или устранении изменений в тканях и органах в условиях стресс-реакции.

• Оптимизация функций стрессинициирующих систем организма (симпатико-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой). У различных индивидов исходный уровень активности указанных систем и характер реагирования на разные стрессорные агенты различны. В связи с этим возможно развитие неадекватных реакций: либо чрезмерных, либо недостаточных. В большой мере выраженность этих реакций зависит от эмоционального восприятия ситуации.

† Для предупреждения неадекватных стрессорных реакций применяют различные классы транквилизаторов. Последние способствуют устранению состояния психастении, раздражительности, напряжённости, страха. Благодаря этому указанные препараты предупреждают развитие неадекватных по выраженности, длительности и характеру стресс-реакций.

† С целью нормализации состояния симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем используют препараты:

‡ блокирующие их эффекты (адренолитики, адреноблокаторы, «антагонисты» кортикостероидов);

‡ потенцирующие их (катехоламины, глюко- и минералокортикоиды).

• Коррекция процессов, развивающихся в тканях и органах при стресс-реакции, достигается двумя путями:

† активацией центральных и периферических антистрессорных механизмов (применением препаратов ГАМК, антиоксидантов, Пг, аденозина или стимуляцией их образования в тканях);

† блокированием механизмов повреждения клеток и неклеточных структур (нарушений энергообеспечения, альтерации мембран и ферментов, дисбаланса ионов и воды, изменений генетической программы клеток и механизмов её реализации, расстройств местных механизмов регуляции).

ГЛАВА 20

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В течение жизни человек может подвергаться воздействию различных экзогенных и эндогенных факторов чрезвычайной силы, продолжительности и/или необычного, непривычного характера. Действие экстремальных факторов приводит к развитию либо экстренной адаптации к данному фактору, либо экстремального, критического, неотложного состояния.

- Экстренная адаптация характеризуется предельным напряжением механизмов адаптации организма, что препятствует сдвигу важнейших параметров и констант его жизнедеятельности за границы нормального диапазона. По своему содержанию состояние экстренной адаптации является первой стадией процесса адаптации (см. главу 19 «Адаптация и стресс»). После прекращения действия чрезвычайного фактора, устранения или компенсации его эффектов состояние организма нормализуется.
- Экстремальное, критическое, неотложное состояние характеризуется значительными нарушениями жизнедеятельности организма, несмотря на предельную активацию механизмов адаптации. Самостоятельный выход организма из такого состояния, как правило, невозможен. В подобных случаях требуется оказание своевременной и эффективной врачебной помощи.

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ И ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Экстремальные состояния — общие тяжёлые состояния организма, развивающиеся под действием экстремальных факторов внешней или внутренней среды, характеризующиеся значительными расстройствами жизнедеятельности организма, чреватыми смертью.

Экстремальные состояния проявляются, как правило, предельной активацией и последующим истощением механизмов адаптации, грубыми расстройствами функций органов и физиологических систем.

Экстремальные состояния требуют неотложной врачебной помощи.

К наиболее частым и клинически значимым неотложным состояниям относят коллапс, шок, кому и отравления.

От экстремальных необходимо отличать терминальные состояния, которые представляют собой конечные этапы жизни организма, пограничное состояние между жизнью и смертью.

Терминальные состояния

К терминальным состояниям относят все стадии умирания — преагонию, агонию, клиническую смерть, а также начальный этап состояния после успешной реанимации.

Терминальные состояния обычно являются следствием неблагоприятного течения экстремальных состояний. Если при терминальном состоянии не проводятся интенсивные врачебные мероприятия или они неэффективны, то наступает клиническая и затем — биологическая смерть (рис. 20-1).

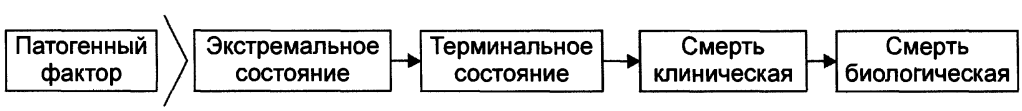


Рис. 20-1. Этапы расстройств жизнедеятельности организма при действии патогенного фактора.

Экстремальные и терминальные состояния имеют как сходные, так и принципиально отличающие их признаки.

Сходство экстремальных и терминальных состояний

Экстремальные и терминальные состояния имеют ряд общих признаков:

- Общие причины.
- Сходные ключевые звенья патогенеза.
- Пограничное положение между жизнью и смертью.
- Чреваты гибелью организма.
- Требуют неотложной врачебной помощи.

Несмотря на наличие общих черт, обе группы состояний качественно отличаются друг от друга.

Отличия экстремальных и терминальных состояний

Отличия между экстремальными и терминальными состояниями приведены в табл. 20-1.

Таблица 20-1. Отличия экстремальных и терминальных состояний

Критерии	Экстремальные состояния	Терминальные состояния
Выраженность специфики причинного фактора	Высокая	Низкая или отсутствует
Специфика звеньев патогенеза	Высокая	Низкая или отсутствует
Эффективность адаптации	Высокая	Низкая
Обратимость	Высокая: спонтанная, под влиянием лечения	Спонтанно, как правило, невозможна; относительно низкая при лечении
Эффективность лечения	Высокая	Относительно низкая

- В основе терминальных состояний лежат намного более тяжёлые и в связи с этим прогностически неблагоприятные процессы. Если не проводятся экстренные лечебные мероприятия, то терминальные состояния приобретают прогрессирующее, необратимое течение, ведущее к смерти. В отличие от этого, при некоторых экстремальных состояниях (коллапсах, иногда — на начальных этапах шока) возможны активация процессов адаптации, уменьшение степени отклонений параметров гомеостаза, повышение уровня жизнедеятельности организма и выход из этих состояний.
- При развившемся терминальном состоянии постепенно теряется значимость природы вызвавшего его причинного фактора. Патогенные эффекты его действия настолько велики, что специфика причины терминального состояния утрачивает своё значение.
- Невелика специфичность и механизмов развития терминальных состояний. При разных видах этих состояний ключевыми звеньями их патогенеза становятся гипоксия, отклонения показателей КЩР, газового состава крови, токсемия и др. В отличие от этого при экстремальных состояниях выявляются как специфика вызвавшего их агента, так и особенности механизмов их развития. В связи с этим проведение специфической этиотропной и патогенетической терапии экстремальных состояний позволяет блокировать их развитие и нормализовать жизнедеятельность организма.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Экстремальные факторы отличаются от других патогенных агентов тем, что дают в данных конкретных условиях и при действии на данный организм крайне высокий, предельно интенсивный, часто разрушительный эффект.

- Виды экстремальных факторов.

Экстремальные факторы подразделяют на экзогенные и эндогенные.

† Экзогенные экстремальные факторы могут иметь физическую, химическую или биологическую природу.

‡ Факторы физической природы: механические, электрические, термические, барометрические, радиационные, гравитационные.

‡ Химические факторы:

§ предельный дефицит/избыток кислорода, субстратов метаболизма, жидкости;

§ выраженные интоксикации ЛС, промышленными ядами, кислотами, щелочами.

‡ Биологические факторы: значительный дефицит/избыток экзогенных БАВ; микробы, паразиты и грибы (токсины, продукты их метаболизма и/или распада).

† Эндогенные (неблагоприятное, тяжёлое течение болезней и болезненных состояний).

‡ Выраженная недостаточность функций органов и физиологических систем.

‡ Значительная кровопотеря.

‡ Массивные кровоизлияния в органы.

‡ Избыток продуктов иммунных или аллергических реакций.

‡ Существенный дефицит/избыток БАВ и/или их эффектов.

‡ Психические перенапряжения, травмы.

• Условия, способствующие возникновению экстремальных состояний.

† Факторы, потенцирующие эффекты экстремальных агентов.

Например, состояние сенсибилизированности организма может привести к более тяжёлому течению анафилактического шока при действии аллергена, последствия кровопотери усугубляются в условиях повышенной температуры воздуха, сердечная недостаточность при выполнении чрезмерной физической нагрузки может привести к кардиогенному шоку и т.д.

† Реактивность организма.

Часто является решающим условием при действии экстремального фактора. В отличие от нормергического реагирования гипер- или гипергическое состояние организма существенно облегчает возникновение, усугубляет течение и исходы экстремального состояния.

ПАТОГЕНЕЗ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Экстремальные состояния характеризуются, как правило, динамичным, стадийным развитием. В большинстве случаев (за исключением остро и молниеносно развивающихся ситуаций, вызываемых сверхсильными экстремальными факторами, приводящими к быстрой гибели организма) в динамике нарастающих по тяжести экстремальных состояний можно выделить три стадии: активации адаптивных механизмов, истощения и недостаточности их, экстремального регулирования жизнедеятельности организма (рис. 20-2).

Рис. 20-2. Стадии экстремальных состояний.

Стадия активации адаптивных механизмов организма

Эта стадия характеризуется закономерной генерализованной активацией функций тканей, органов и их систем. Это лежит в основе развития адаптивных реакций разной степени выраженности и специфичности. Принципиально все эти реакции можно подразделить на две категории:

- обеспечивающие специфическую адаптацию к данному конкретному экстремальному фактору (см. «Адаптация» в главе 19 «Адаптация и стресс»);
- реализующие неспецифические, стандартные процессы, развивающиеся при действии любого экстремального воздействия, т.е. стресс-реакция (см. «Стресс» в главе 19 «Адаптация и стресс»).

Стадия недостаточности адаптивных механизмов

Главная особенность этой стадии: недостаточная эффективность адаптивных реакций и нарастание повреждающего действия экстремального агента.

- **Звенья патогенеза**
  - † Нарастающее снижение эффективности реакций приспособления, компенсации, защиты и репарации.
  - † Прогрессирующее расстройство физиологических функций и распад функциональных систем организма.
  - † Нарушение обмена веществ и физико-химических процессов.

† Повреждение структурных элементов органов, тканей и клеток.

† Торможение пластических процессов в них.

В результате указанных изменений большинство параметров гомеостаза отклоняется за пределы нормального диапазона, и нередко значительно. Жизнедеятельность организма в целом существенно нарушается.

• **Порочные круги**

При всех экстремальных состояниях, хотя и с разной частотой, могут формироваться порочные круги. Этот феномен заключается в том, что инициальный патогенетический фактор становится причиной замкнутого комплекса нарастающих по степени нарушений. Последствия их, в свою очередь, потенцируют патогенное действие инициального фактора на основе положительной обратной связи.

† Образование патогенетических порочных кругов приводит к нарастанию расстройств в организме, «самоутяжелению» экстремального состояния, вплоть до перехода его в терминальное, даже в условиях прекращения действия экстремального фактора.

† Порочные круги могут формироваться на самых различных уровнях организма — от молекулярного до организменного.

Примеры:

† При коллапсе, шоке и коме наблюдается перераспределение кровотока. Большое количество крови скапливается в расширенных венозных и артериальных сосудах брюшной полости, лёгких, подкожной клетчатки. Это значительно уменьшает ОЦК и, следовательно, приток крови к сердцу. Обусловленное этим снижение сердечного выброса крови приводит к ещё большему уменьшению ОЦК и усугублению состояния пациента.

† Феномен активации липопероксидных процессов в тканях. Гипоксия, развивающаяся при всех разновидностях экстремальных состояний, обусловливает подавление активности ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты тканей. Это ведёт к интенсификации образования в них активных форм кислорода и липопероксидных процессов, которые повреждают ферменты тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта. Последнее ещё более усугубляет гипоксию — порочный круг замыкается и самопотенцирует своё развитие.

• В целом на стадии недостаточности механизмов адаптации при различных экстремальных состояниях развивается комплекс закономерных стереотипных взаимосвязанных изменений в организме. К главным среди них относят триаду характерных нарушений.

† Расстройство и недостаточность функций органов и физиологических систем: нервно-гуморальной, дыхательной, ССС, крови, гемостаза и др.

† Значительные отклонения от нормы показателей гомеостаза, в том числе жизненно важных, критических.

† Повреждение субклеточных структур, клеток и нарушение межклеточного взаимодействия (рис. 20-3).

Рис. 20-3. Расстройства при экстремальных состояниях на стадии недостаточности механизмов адаптации.

• Проявления.

Проявления стадии недостаточности механизмов адаптации приведены на рис. 20-4.

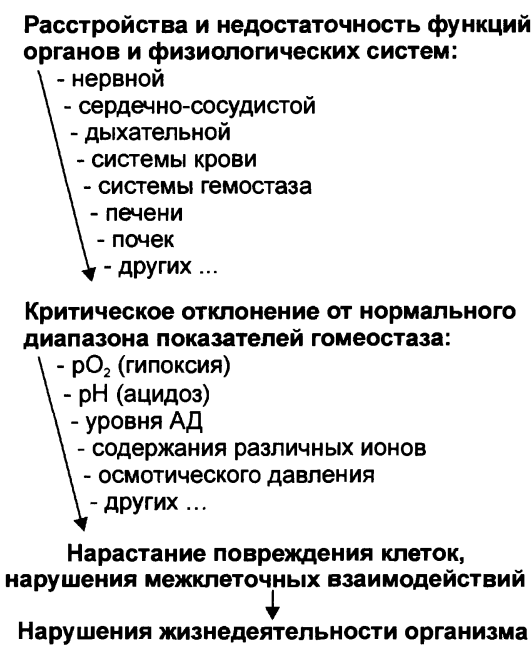


Рис. 20-4. Изменения в организме при экстремальных состояниях на стадии недостаточности механизмов адаптации.

† Расстройства функций нервной системы. Характеризуются различными по степени и характеру нарушениями чувствительности, контроля движений, интеграции деятельности органов, тканей и их систем, ВНД.

‡ При коллапсах (в связи со значительными нарушениями перфузии органов, в том числе и мозга) развивается состояние, характеризующееся безучастностью к происходящим событиям, угнетённостью и глубокой тоской.

‡ При шоковых состояниях (на стадии торможения) наблюдаются значительная заторможенность, отрешённость, «уход в себя», утрата контакта с окружающими.

‡ При коме сознание нарушено. Вначале наблюдается заторможенность и сонливость, а вскоре — потеря сознания, сочетающаяся с гипорефлексией. Одновременно выявляются существенные расстройства кровообращения, дыхания и других жизненно важных функций. Последнее является результатом расстройства интегрирующей функции нервной системы.

† Нарушение деятельности ССС. Проявляется аритмиями, признаками коронарной и сердечной недостаточности, различными расстройствами центральной, органной и микрогемоциркуляции. Последние приводят к развитию капилляротрофической недостаточности в различных органах. Это в свою очередь потенцирует недостаточность их функций — сердца, почек, печени, лёгких и др.

† Отклонения в системе крови и гемостаза. Обусловливают нарушения объёма, вязкости и текучести крови; формирование агрегатов из её форменных элементов, феномена сладжа, тромбов. Частым следствием расстройств гемостаза являются тромбогеморрагические состояния, нередко приводящие к гибели организма.

† Расстройства системы внешнего дыхания. Усугубляют течение экстремальных состояний в связи с потенцированием гипоксемии, гиперкапнии и гипоксии. На стадии недостаточности механизмов адаптации, как правило, развиваются так называемые периодические формы дыхания (*Биота*, *Чейна–Стокса*, *Куссмауля*), а при тяжёлом течении — его полное прекращение — апноэ.

† Недостаточность функций почек. Проявляется олиго- или анурией, нарушением фильтрации, экскреции, секреции и других процессов в них. Нередко это приводит к уремии разной степени выраженности.

† Нарушение функций печени. Обусловливает расстройства белкового, углеводного и липидного обмена, метаболизма жёлчных пигментов, процессов инактивации токсичных продуктов метаболизма, потенцирует нарушения в системе гемостаза. При длительно текущих экстремальных состояниях (например, коматозных) выраженная печёночная недостаточность может значительно ускорить переход в терминальные.

† Расстройства функций органов ЖКТ. Развиваются, как правило, при тяжёлом течении таких экстремальных состояний, как шок и кома. Они проявляются нарушениями секреторной и моторной функций желудка и кишечника (вплоть до его пареза), полостного и мембранного пищеварения. В связи с этим у пациентов нередко развиваются синдромы кишечной аутоинфекции, аутоинтоксикации, а также мальабсорбции.

† Значительные отклонения от нормального диапазона показателей гомеостаза организма. Являются закономерным проявлением недостаточности функций органов и их систем. Наиболее значимые отклонения:

‡ Снижение парциального напряжения и содержания в крови кислорода. Это свидетельствует о развитии гипоксии, которая по мере нарастания тяжести состояния также прогрессирует.

§ Гипоксия практически при всех разновидностях экстремальных состояний играет весьма важную, а во многих случаях — главную патогенную роль, являясь одним из ключевых и обязательных звеньев их патогенеза.

§ По происхождению гипоксия, как правило, является смешанной. Она обусловлена расстройствами центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции, внешнего и тканевого дыхания, процессов оксигенации Hb в лёгких и диссоциации его в тканях, а также дефицитом субстратов окисления.

§ В ходе развития экстремального состояния гипоксия становится причиной или потенцирующим фактором каскада определяемых ею нарушений: ацидоза, интенсификации процессов генерации активных форм кислорода и липоксигенации, дисбаланса ионов и др.

‡ Снижение показателя pH плазмы крови и других биологических жидкостей (развитие ацидоза). Ацидоз может быть как газовым (респираторным), так и негазовым (метаболическим и выделительным).

‡ Отклонение от нормы содержания различных ионов. Расстройство биологического окисления в тканях и как следствие — энергообеспечения их, а также ацидоз вызывают нарушение физико-химического состояния мембран и ферментов клеток. Это приводит к внутриклеточному накоплению. Na^+, Ca^{2+} и некоторых других ионов, выходу из клеток K^+, Mg^{2+}, H^+, микроэлементов. В связи с этим нарушается оптимальное соотношение ионов между клетками и биологическими жидкостями. Избыток гидрофильных Na^+ в клетках вызывает их гипергидратацию, набухание и, нередко, разрыв мембран.

‡ Изменения величины МП и характеристик ПД, поверхностного заряда клеток, коллоидного состояния их плазмолеммы и цитозоля, осмотического давления плазмы крови.

† Изменения в организме на стадии недостаточности механизмов адаптации и реакций экстремальных состояний могут существенно отличаться при разных их видах (коллапсе, шоке, коме) и даже при одном и том же виде, но у разных пациентов. Объясняется это тем, что первоначальные расстройства функций, метаболизма, пластических процессов и структуры обусловливают каскад вторичных нарушений.

Стадия экстремального регулирования жизнедеятельности организма

Основные характеристики стадии экстремального регулирования жизнедеятельности организма приведены на рис. 20-5.

Рис. 20-5. Расстройства в организме при экстремальных состояниях на стадии экстремального регулирования.

- **Причины**: нарастание степени и масштаба повреждения организма, прогрессирующая недостаточность механизмов адаптации.
- **Патогенез**

  Ключевые звенья патогенеза:

  † Нарастающая (в условиях значительного энергодефицита, ацидоза, нарушений ионного баланса и других изменений в организме) гипо- и деафферентация центральных и периферических нервных структур, а также исполнительных органов и тканей.

  † Распад функциональных систем, обеспечивавших поддержание жизненно важных параметров организма.

  † Переход на элементарный — метаболический уровень регуляции жизнедеятельности органов и тканей.

  При нарастании указанных изменений развивается терминальное состояние и наступает смерть. Однако проведение на стадии экстремального регулирования эффективного лечения позволяет блокировать прогрессирование расстройств, восстановить и даже нормализовать состояние пострадавшего.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Неотложные лечебные мероприятия при экстремальных состояниях базируются на реализации четырёх основных принципов: этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического.

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия имеет целью прекращение или снижение силы и масштаба патогенного действия экстремального агента. Это достигается разными методами, зависящими от типа неотложного состояния. Например:

- остановкой кровотечения;
- прекращением действия низкой или высокой температуры;
- нормализацией содержания кислорода во вдыхаемом воздухе;
- устранением недостаточности функций органов, дефицита гормонов или их эффектов;
- применением антитоксических средств.

Патогенетическое лечение

Патогенетическая терапия преследует цель блокировать механизмы развития экстремальных состояний. Эта цель достигается обычно путём воздействия на ключевой или ключевые, обязательные звенья патогенеза. К ним относятся расстройства кровообращения, дыхания, развитие гипоксии, сдвиги КЩР, дисбаланс ионов, активация процессов липоксигенации и др.

Саногенетическая терапия

Саногенетическая терапия имеет целью активацию и/или потенцирование механизмов защиты, компенсации, приспособления и возмещения повреждённых или утраченных структур и функций организма. Обеспечивается путём стимуляции функций сердца, дыхания, почек, печени и других органов и тканей; активации процессов репарации, систем дезинтоксикации, ликвидации избытка кислородных и липидных радикалов; потенцированием пластических реакций и др.

Симптоматическое лечение

Симптоматическая терапия подразумевает устранение неприятных, тягостных, усугубляющих состояние пациентов симптомов и ощущений: головной боли, чувства страха смерти, каузалгий, гипо- или гипертензивных реакций и др.

Помимо реализации описанных выше общих принципов терапии экстремальных состояний, у каждого конкретного пациента проводится комплекс индивидуальных мероприятий, учитывающий характеристики конкретного экстремального воздействия, особенности реагирования на него данного пострадавшего, динамику и выраженность расстройств жизнедеятельности при том или ином варианте экстремального состояния.

Коллапс

Коллапс — общее, остро развивающееся состояние, возникающее в результате значительного несоответствия ОЦК ёмкости сосудистого русла. Характеризуется недостаточностью кровообращения, первично циркуляторной гипоксией, расстройством функций тканей, органов и их систем.

ЭТИОЛОГИЯ

Непосредственной причиной коллапса является быстро развивающееся значительное превышение ёмкости сосудистого русла по сравнению с ОЦК.

Причины коллапса

- При снижении величины выброса крови из желудочков сердца в сосудистое русло развивается кардиогенный коллапс (рис. 20-6). Это наблюдается при:
  - † острой сердечной недостаточности (вызываемой ишемией и инфарктом миокарда, значительной бради- или тахикардией);
  - † состояниях, затрудняющих приток крови к сердцу (при стенозах клапанных отверстий, эмболии или стенозе сосудов системы лёгочной артерии);
  - † наличии препятствий для выброса крови из левого желудочка (наиболее часто при стенозе клапанного отверстия устья аорты).

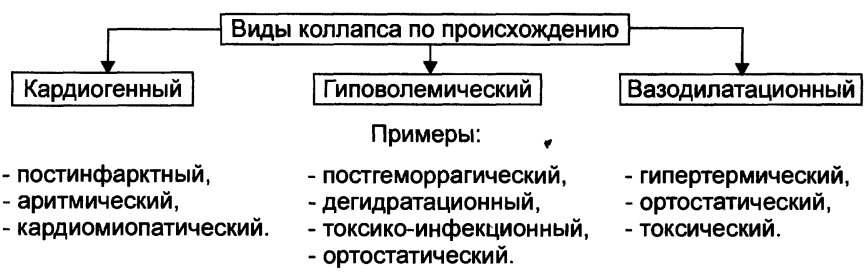


Рис. 20-6. Виды коллапсов по происхождению.

- При уменьшении ОЦК развивается гиповолемический коллапс. К этому приводят:
  - † острое массивное кровотечение;
  - † быстрое и значительное обезвоживание организма (при профузном поносе, отравлениях, повышенном потоотделении, неукротимой рвоте);
  - † потеря большого объёма плазмы крови (например, при обширных ожогах);
  - † перераспределение крови с депонированием значительного её количества в венозных сосудах, кровеносных синусах и капиллярах (например, при шоке, гравитационных перегрузках, некоторых интоксикациях).
- При снижении общего периферического сосудистого сопротивления развивается вазодилатационный коллапс. Это может произойти при тяжёлых инфекциях, интоксикациях, гипертермии, эндокринопатиях (при гипотиреоидных состояниях, острой и хронической надпочечниковой недостаточности), неправильном применении ЛС (например, симпатолитиков, ган-

глиоблокаторов, наркотиков, антагонистов кальция), гипокапнии, избытке в крови аденозина, гистамина, кининов, глубокой гипоксии и ряде др.

Факторы риска

Развитие коллапса в значительной мере зависит от ряда конкретных условий (факторы риска):

- физических характеристик окружающей среды (низкая или высокая температура, уровень барометрического давления, влажности);
- состояния организма (наличие или отсутствие какой-либо болезни, патологического процесса, психоэмоциональный статус и др.).

Указанные и другие условия могут как способствовать, так и препятствовать возникновению коллаптоидного характера, а также существенно влиять на тяжесть его течения и исходы.

Виды коллапса

Помимо наиболее частых — кардиогенного, гиповолемического и вазодилатационного коллапса, в практической медицине часто выделяют разновидности коллапса с учётом его конкретной причины или группы родственных причин: постгеморрагический, инфекционный, токсический, радиационный, панкреатический, ортостатический, гипокапнический и др.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ И ПРОЯВЛЕНИЯ КОЛЛАПСА

Основные звенья патогенеза и проявления коллапса приведены в табл. 20-2.

- Нарушение функции ССС является инициальным и главным патогенетическим звеном коллапса и характеризуется неадекватностью кровоснабжения органов и тканей. Типичны следующие циркуляторные расстройства:
  - † сниженные ударный и сердечный выбросы крови;
  - † острая артериальная гипотензия;
  - † венозная гиперемия;
  - † перераспределение кровотока (депонирование крови в ёмкостных сосудах брюшной полости, лёгких, селезёнки и гипоперфузия мозга, сердца, других органов);
  - † нарушения микроциркуляции крови и лимфы;
  - † развитие капиллярно-трофической недостаточности.
- Расстройство функций нервной системы. Имеет важную патогенетическую значимость. Коллапс, как правило, сопровождают:
  - † заторможенность;
  - † апатия, безучастность к происходящему;
  - † тремор пальцев рук;

Таблица 20-2. Основные звенья патогенеза и общие проявления коллапса

Звенья	Проявления
Усугубление расстройств функций ССС	Коронарная недостаточность, снижение ударного и сердечного выбросов, гипоперфузия тканей, венозный застой, перераспределение кровотока, капилляротрофическая недостаточность
Нарушение функции нервной системы	Заторможенность, апатия, тремор пальцев рук, судороги, снижение нервно-мышечной возбудимости, расстройство сознания или потеря его
Расстройства газообменной функции лёгких	Частое поверхностное дыхание, гипоксемия и гиперкапния крови, оттекающей от лёгких
Нарушение экскреторной функции почек	Олигурия, гиперстенурия, гиперазотемия
Нарушение функции печени (при тяжёлом течении коллапса)	Парциальная или тотальная печёночная недостаточность
Расстройства в системе крови и гемостаза	Повышение вязкости крови, гиповолемия, гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов, тромбообразование, сладж

† иногда судороги;

† гипорефлексия;

† обморок при значительной гипоперфузии и гипоксии мозга.

- Нарушения газообменной функции лёгких. Об этом свидетельствуют:

  † частое и поверхностное дыхание;

  † гипоксемия;

  † гиперкапнии в оттекающей от лёгких крови.

- Расстройство экскреторной функции почек. Учитывая, что коллапс характеризуется острой системной артериальной гипотензией и в связи с этим — гипоперфузией почек, у пациентов часто выявляется:

  † олигурия;

  † гиперстенурия;

  † гиперазотемия.

- Расстройства систем крови и гемостаза:

  † гиповолемия;

† повышение вязкости крови (в связи с выходом её жидкой части через стенки сосудов, проницаемость которых в условиях гипоксии увеличена);

† гиперагрегация тромбоцитов и эритроцитов;

† образование тромбов;

† развитие феномена сладжа.

Многие вышеописанные проявления коллапса обусловлены развитием гипоксии, вначале циркуляторной, а впоследствии смешанной (включая дыхательную, гемическую, тканевую, субстратную). При нарастании тяжести гипоксии могут развиться значительные расстройства жизнедеятельности организма, чреватые смертью.

ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ КОЛЛАПСА

Несмотря на сходство патогенеза и проявлений различных видов коллапса, некоторые из них имеют существенные различия.

Постгеморрагический коллапс

Инициальный патогенетический фактор постгеморрагического коллапса — быстрое и значительное уменьшение ОЦК (гиповолемия). Возрастание в связи с этим тонуса сосудов не устраняет несоответствие их ёмкости существенно снизившемуся ОЦК. В результате развивается гипоперфузия органов и тканей. Это приводит к нарастающей, вначале циркуляторной, а затем смешанной (гемической, тканевой) гипоксии.

Следствием гипоксии является прогрессирующее расстройство функций нервной системы, лёгких, почек и др.

Для восполнения утраченной крови (главным образом её форменных элементов за счёт активации гемопоэза) требуется несколько суток (в тяжёлых случаях не менее 7–12 сут); поэтому для ликвидации постгеморрагического коллапса и его последствий требуется экстренное введение в организм расчётного количества цельной крови, эритроцитной массы, плазмозаменителей, растворов, содержащих необходимое количество ионов и компонентов буферных систем (бикарбонатной и др.).

Ортостатический коллапс

Инициальное звено патогенеза ортостатического коллапса (обморока) — системная вазодилатация в результате резкого снижения тонуса стенок артериол, а также ёмкостных сосудов. Наблюдается при резком переходе тела в вертикальное положение из положения лёжа или сидя, особенно после длительной гиподинамии. При этом происходит активация холинергических влияний на стенки сосудов в связи с раздражением нейронов вестибулярных центров при резком изменении положения тела.

Важный фактор риска, а затем и патогенетическое звено ортостатического коллапса — снижение реактивных свойств стенок резистивных сосудов к вазопрессорным веществам: катехоламинам, ангиотензину и др. Одной из ведущих причин этого может быть надпочечниковая недостаточность (обусловливающая дефицит катехоламинов и кортикостероидов), расстройство функций кардиовазомоторного центра и гипоталамуса (вызывающее нарушение тонуса стенок сосудов) и некоторые другие.

Токсико-инфекционный коллапс

Причина токсико-инфекционного коллапса: патогенное действие на организм токсинов экзо- и эндогенного происхождения инфекционной или неинфекционной природы (токсины микробов и паразитов при их массированной гибели, например, в результате антибактериального лечения; продукты нарушенного обмена веществ, фосфорорганические соединения, окись углерода и многие другие).

Токсины обусловливают:

- прямое нейро-, кардио- и миотропное повреждение;
- нарушения метаболизма и реализации эффектов вазопрессорных и вазодепрессорных агентов;
- расстройства механизмов регуляции сосудистого тонуса и деятельности сердца.

В результате развивается выраженное в разной степени снижение тонуса резистивных сосудов, величины сердечного выброса, ОЦК.

При значительном и прогрессирующем падении указанных показателей наблюдаются быстро нарастающие расстройства жизнедеятельности организма и создаётся угроза его жизни.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КОЛЛАПСА

Терапия коллапсов базируется на реализации этиотропного, патогенетического, саногенетического и симптоматического принципов. Результат лечения коллапса в значительной мере определяется тем, сколько времени прошло от появления признаков коллапса до начала терапии: чем короче этот период, тем меньше степень расстройств жизнедеятельности и тем эффективнее терапия.

Этиотропная терапия

Проводятся мероприятия по прекращению действия экстремального фактора и/или снижению степени его повреждающего влияния: останавливают кровотечение, вводят антитоксины, антидоты, антимикробные ЛС и др.

Патогенетическая терапия

Достигается путём устранения или снижения степени последствий несоответствия ёмкости сосудистого русла и ОЦК. С этой целью пациентам вливают препараты крови, крове- или плазмозаменители, буферные растворы; вводят ЛС, повышающие тонус стенок резистивных и ёмкостных сосудов, активирующие функцию сердца и дыхательного центра; проводят оксигенотерапию путём вдыхания газовых смесей с высоким парциальным содержанием кислорода или гипербаротерапию; при наличии признаков надпочечниковой недостаточности используют кортикостероиды.

Саногенетическая терапия

Саногенетический принцип терапии коллапса подразумевает стимуляцию механизмов адаптации: активацию гемопоэза, специфических и неспецифических факторов и процессов системы ИБН, детоксицирующей и других функций печени, экскреторной способности почек и др.

Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение включает мероприятия по устранению тягостных, неприятных и усугубляющих состояния пациента проявлений коллапса: болевого, чувства страха смерти, подавленности, тревоги и др. С этой целью (в зависимости от конкретной ситуации) применяют антидепрессанты, нейролептики, седативные и болеутоляющие средства, психостимуляторы, транквилизаторы.

Шок

Шок — общее, крайне тяжёлое состояние организма, возникающее под действием сверхсильных экстремальных факторов. Характеризуется стадийным прогрессирующим расстройством жизнедеятельности организма в результате нарастающего нарушения функций нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других жизненно важных систем.

Выход пациента из шокового состояния возможен, как правило, только при проведении экстренных и эффективных врачебных мероприятий. Без этого шок обычно приводит к терминальному состоянию.

ЭТИОЛОГИЯ ШОКА

Важной отличительной чертой шока является то, что его вызывает экстремальный фактор большой силы, как правило, приводящий к различного масштаба разрушениям структурных элементов тканей и органов.

Причины

- Различные варианты травм (механическое повреждение — разрушение, разрывы, отрывы, раздавливание тканей; обширные ожоги, воздействие электрического тока и др.).
- Массивная кровопотеря (как правило, сочетающаяся с травмой).
- Переливание большого объёма несовместимой крови.
- Попадание во внутреннюю среду сенсибилизированного организма аллергенов.
- Значительная ишемия или обширный некроз органов (сердца, почек, печени, кишечника и др.).

Факторы риска

К условиям, потенцирующим действие экстремальных факторов и способствующих развитию шока, относятся:

- переохлаждение и перегревание организма,
- длительное голодание,
- нервное или психическое перевозбуждение,
- значительная физическая усталость,
- общие гипер- или гипергические состояния,
- хронически протекающие тяжёлые болезни.
- Индивидуальная реакция организма на данное экстремальное воздействие. Врачебная практика богата случаями развития шока при относительно небольшой травме и вместе с тем отсутствия шокового состояния при массированном повреждении организма.

ВИДЫ ШОКА

Общепринятой классификации видов шока нет.

Критерием для дифференцировки шоковых состояний служит главным образом их причина. С учётом этого к наиболее частым и клинически значимым видам шока относят шок травматический (раневой), ожоговый, посттрансфузионный, аллергический (анафилактический), электрический, кардиогенный, токсический, психогенный (психический) и др. (см. также статью «Шок» в приложении «Справочник терминов»).

В практической медицине шоковые состояния подразделяют в зависимости от тяжести их течения: шок I степени (лёгкий), шок II степени (средней тяжести), шок III степени (тяжёлый).

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ И ПОСТАДИЙНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ШОКА

Независимо от тяжести клинических проявлений различают две последовательно развивающиеся стадии шока.

- Сначала наблюдается активация специфических и неспецифических адаптивных реакций. Эту стадию ранее называли стадией генерализованного возбуждения, или эректильной. В последние годы её называют адаптивной, компенсаторной, непрогрессирующей, ранней.
- Если процессы адаптации недостаточны, развивается вторая стадия шока. Ранее её называли стадией общего торможения, или торпидной (от лат. *torpidus* — вялый). В настоящее время её называют стадией деадаптации, или декомпенсации. На этой стадии выделяют две подстадии: прогрессирующую (заключающуюся в истощении компенсаторных реакций и гипоперфузии тканей) и необратимую (в ходе которой развиваются изменения, не совместимые с жизнью).

Стадия адаптации

Стадия адаптации (компенсации, непрогрессирующая, эректильная) является результатом значительного по тяжести и масштабу повреждения органов и тканей экстремальным фактором, а также возникающих под его влиянием вторичных изменений в организме.

Основные звенья патогенеза шока на стадии компенсации приведены на рис. 20-7, а проявления шока на этой же стадии — в табл. 20-3.

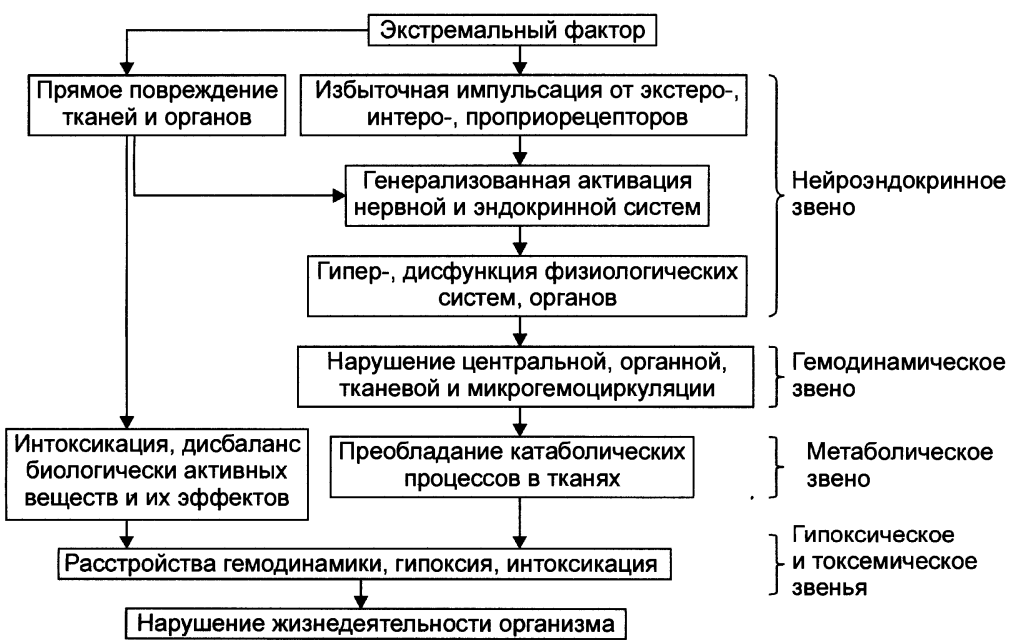


Рис. 20-7. Основные звенья патогенеза шока (стадия компенсации).

- **Нейроэндокринное звено**

Чрезмерная генерализованная активация нервной и эндокринной систем, развивающаяся в связи с гиперафферентацией различных модальностей,

Таблица 20-3. Общие проявления шока (стадия компенсации)

Органы и их системы	Изменённые функции
Нервная и эндокринная	Психическое и двигательное возбуждение, активация симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, щитовидной железы, гиперрефлексия
ССС	Тахикардия, гипертензивные реакции, централизация кровообращения, расстройства органно-тканевой и микрогемоциркуляции, аритмии
Лёгкие	Тахипноэ с развитием гипокапнии
Система крови и гемостаза	Уменьшение ОЦК, повышение вязкости крови, расстройства в системе гемостаза (гиперкоагуляционно-тромботическое состояние)
Печень	Активация гликогенолиза, снижение дезинтоксикационной функции
Почки	Олигурия, уремия

характеризуется значительным усилением эффекторных влияний на органы и ткани со стороны симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, выбросом в кровь гормонов щитовидной, поджелудочной и других эндокринных желёз.

† Следствием этого является гиперфункция ССС и дыхательной системы, почек, печени, других органов и тканей. Проявления:

‡ Гипертензивные реакции,

‡ Тахикардия,

‡ Учащение и углубление дыхания,

‡ Перераспределение кровотока в разных регионах сосудистого русла,

‡ Выброс крови из депо.

Указанные реакции имеют адаптивную направленность. Они обеспечивают в условиях действия экстремального фактора доставку к тканям и органам кислорода и субстратов метаболизма, поддержание перфузионного давления.

† По мере нарастания степени повреждения эти реакции принимают избыточный, неадекватный и некоординированный характер, что в значительной мере снижает их эффективность. Это и определяет в значительной мере тяжёлое или даже необратимое самоусугубляющееся течение шоковых состояний.

† Сознание при шоке не утрачивается.

† Обычно отмечается нервное, психическое и двигательное возбуждение, проявляющееся излишней суетливостью, ажитированной речью, повышенными ответами на различные раздражители (гиперрефлексия).

Степень нарушений функций органов и тканей, расстройств обмена веществ, их конкретное биологическое значение различны в зависимости от разновидности шока и его тяжести. Специфика шоковых состояний выявляется, как правило, только на начальном этапе его развития. В последующем, по мере нарастания степени и масштаба расстройств жизнедеятельности, ведущее патогенетическое значение приобретает триада взаимосвязанных и одновременно действующих патогенных факторов: нарушения гемодинамики, гипоксия и токсемия.

• **Гемодинамическое звено**

Нарушение гемодинамики при шоке является результатом расстройств деятельности сердца, изменения тонуса резистивных и ёмкостных сосудов, уменьшения ОЦК, изменения вязкости крови, а также активности факторов системы гемостаза.

† Расстройства сердечной деятельности.

Причины:

‡ Прямое действие на сердце экстремального фактора (механической травмы, токсина, тяжёлой гипоксии, электрического тока и др.).

‡ Кардиотоксический эффект гиперкатехоламинемии, высокого уровня в крови гормонов коры надпочечников и щитовидной железы.

Проявления:

‡ Значительная тахикардия.

‡ Различные нарушения ритма сердца.

‡ Снижение ударного и сердечного выбросов.

‡ Нарушения центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции.

‡ Системный застой венозной крови.

‡ Замедление тока крови в сосудах микроциркуляторного русла, наиболее выраженное в венулах.

† Изменение тонуса резистивных и ёмкостных сосудов.

‡ Под действием шокогенного фактора тонус сосудов вначале, как правило, возрастает.

Главная причина — повышение активности симпатико-адреналовой системы и значительное увеличение в связи с этим уровня катехоламинов в крови. В течение какого-то времени повышенный тонус стенок резистивных сосудов (артериол) способствует поддержанию системного АД.

Последствия увеличения тонуса стенок ёмкостных сосудов (венул):

§ Повышение притока крови к сердцу.

§ Увеличение кровенаполнения, ударного выброса и как следствие — перфузионного давления.

‡ Позднее (в связи с изменениями обмена веществ в органах и тканях) накапливаются БАВ, снижающие тонус стенок сосудов (как резистив-

ных, так и ёмкостных). К этим веществам относятся аденозин, биогенные амины, гистамин, NO, Пг Е, I_2.

‡ Под действием экстремального фактора (особенно вызывающего плазмо- или кровопотерю) происходит перераспределение кровотока.

Проявления:

§ Увеличение кровотока (или, по меньшей мере, отсутствие снижения) в артериях сердца и мозга.

§ Одновременное уменьшение кровотока в сосудах кожи, мышц, органов брюшной полости, почек (вследствие вазоконстрикции). Этот феномен получил название централизации кровотока.

Причины:

§ Неравномерное содержание адренорецепторов в разных сосудистых регионах. Наибольшее их число выявлено в стенках сосудов мышц, кожи, органов брюшной полости, почек и значительно меньшее — в сосудах сердца и головного мозга.

§ Образование в ткани миокарда и мозга большого количества сосудорасширяющих веществ — аденозина, простациклина, NO и др.

Значение:

§ Адаптивное. Кровоснабжение сердца и мозга в условиях феномена централизации кровотока способствует поддержанию жизнедеятельности организма в целом. Напротив, ишемия этих органов значительно усугубляет течение шока.

§ Патогенное. Гипоперфузия сосудов кожи, мышц, органов брюшной полости и почек ведёт к развитию в них ишемии, замедлению тока в микроциркуляторном русле (особенно в посткапиллярах и венулах), нарушению реабсорбции жидкости в венулах. Последнее обусловливает уменьшение ОЦК и сгущение крови.

† Уменьшение ОЦК, изменение вязкости крови и активности факторов системы гемостаза выявляются уже на раннем этапе шоковых состояний.

Проявления:

† Повышение вязкости крови.

† Снижение её текучести.

† Образование тромбов в сосудах микроциркуляции.

† Повышение содержания и/или активности факторов свёртывающей системы крови. Последнее обусловлено главным образом повреждающим действием шокогенного агента, гиперкатехоламинемией, выходом из повреждённых клеток Ca^{2+} и другими факторами.

В совокупности расстройства сердечной деятельности, тонуса сосудистых стенок, повышение проницаемости их и нарушения реабсорбции жидкости в сосудистое русло инициируют нарастающее нарушение центрального и регионарного кровообращения, а также микрогемоциркуляции при всех разновидностях шока.

• **Гипоксическое звено**

Гипоксическое звено патогенеза является одним из главных и закономерных компонентов патогенеза шока.

Причины:

† Первоначально гипоксия обычно является следствием расстройств гемодинамики и носит циркуляторный характер.

† По мере усугубления состояния гипоксия становится смешанной. Это является результатом прогрессирующих расстройств дыхания, изменений в системе крови и тканевого метаболизма.

Последствия:

† Снижение эффективности биологического окисления потенцирует нарушение функций тканей и органов, а также обмена веществ в них.

† Гипоксия является одной из причин подавления активности факторов системы антиоксидантной защиты тканей. В связи с этим в них генерируется избыток реактивных форм кислорода, активируются реакции липопероксидации и накапливаются продукты этих реакций — перекиси, гидроперекиси, альдегиды и др.

• **Токсемическое звено**

Токсемическое звено включается уже на ранней стадии шока.

Причины:

† Действие экстремального фактора (при токсическом, токсико-инфекционном, ожоговом, анафилактическом и других видах шока).

† Повреждение экстремальным фактором клеток и высвобождение из них большого количества невостребованных БАВ (кининов, биогенных аминов, аденин- и аденозиннуклеотидов, ферментов), продуктов нормального и нарушенного метаболизма, ионов, денатурированных соединений.

† Нарушение инактивации и/или экскреции токсичных соединений печенью, почками, другими органами и тканями.

Последствия:

Нарастание интоксикации потенцирует гипоксию, нарушения гемодинамики, функций органов и тканей.

• **Метаболическое звено**

Причины:

† Чрезмерная активация нервных и гуморальных влияний на ткани и органы.

† Расстройство гемодинамики в тканях и органах.

† Гипоксия.

† Токсемия.

Последствия:

В целом изменения метаболизма характеризуются преобладанием процессов катаболизма.

† Содержание белка в тканях, как правило, снижается. Одновременно в них увеличивается уровень продуктов его распада.

Причина — значительная активация протеолитических ферментов под влиянием избытка катехоламинов, Ca^{2+}, H^+ и других ферментов.

† Общее содержание белка в крови также уменьшается.

Одна из ведущих причин: выход низкомолекулярных белковых фракций из сосудов в связи со значительным повышением проницаемости их стенок.

† Уровень гликогена в тканях снижается.

Причины:

‡ гликогенмобилизирующее действие избытка катехоламинов, глюкокортикоидов и других гормонов;

‡ торможение синтеза гликогена в клетках в связи с инсулиновой недостаточностью;

‡ следствием указанных процессов является гипергликемия.

† Содержание остаточного (небелкового) азота в крови обычно повышается.

Причины:

‡ активация процесса глюконеогенеза;

‡ нарушение функций печени;

‡ снижение экскреции мочевины почками.

† Липидный обмен характеризуется:

‡ интенсификацией липолиза в тканях;

‡ увеличением содержания в них свободных жирных кислот, которые интенсивно окисляются, эстерифицируются, а также подвергаются липопероксидации;

‡ снижением уровня фосфолипидов в тканях, что свидетельствует об активации фосфолипаз;

‡ уменьшением содержания свободных жирных кислот в крови, поскольку они интенсивно включаются в тканевый метаболизм (при условии достаточного для этого уровня АТФ в клетках) и трансформируются в реакциях свободнорадикального окисления.

† Содержание адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и неорганического фосфата в тканях меняется по-разному.

‡ Уровень АТФ в них снижается в результате интенсивного гидролиза АТФ.

‡ Концентрация фосфатов падает в связи с их выходом в кровь.

‡ Содержание АДФ и АМФ в тканях возрастает, так как гидролиз АТФ повышен, а его ресинтез недостаточен в условиях дефицита кислорода.

† Уровень ионов и жидкости в целом в тканях возрастает.

Причина — повреждение цитолеммы, а также мембран митохондрий и саркоплазматической сети.

Проявление — увеличение в тканях $[K^+]$, $[Ca^{2+}]$, $[Na^+]$, осмотического и онкотического давления и объёма жидкости.

Усугубление описанного выше комплекса расстройств функций органов и тканей, обмена веществ и пластических процессов в них, а также нарастающее истощение адаптивных реакций создают условия для перехода стадии адаптации (компенсации) в стадию декомпенсации шока.

Стадия декомпенсации

Стадия декомпенсации (деадаптации, прогрессирующая, необратимая, торпидная) — результат действия как самого экстремального фактора, так и прогрессирующей недостаточности функций тканей, органов, их систем, а также истощения адаптивных возможностей организма.

Основные звенья патогенеза шока на стадии декомпенсации приведены на рис. 20-8, а проявления шока на этой же стадии — в табл. 20-4.

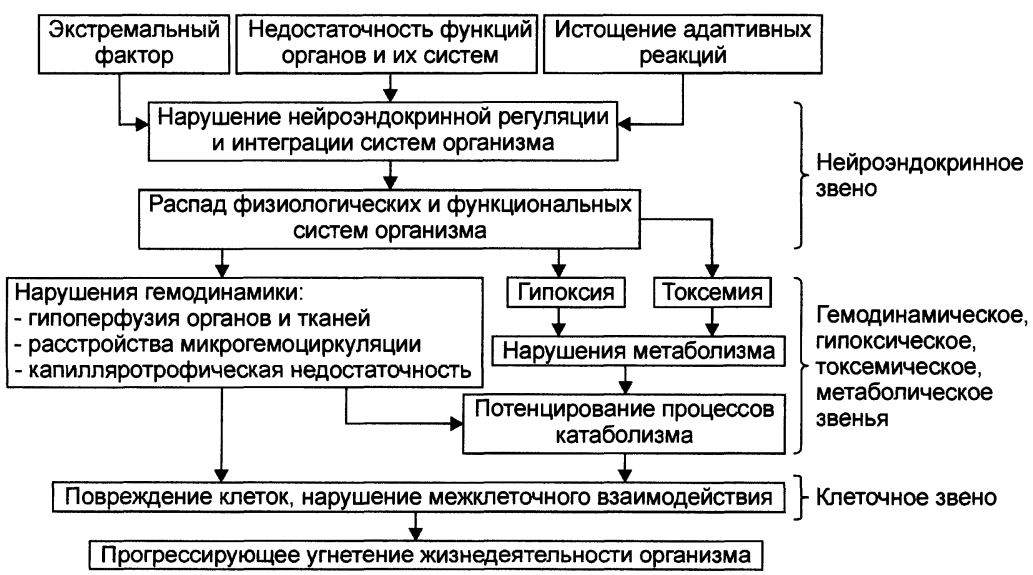


Рис. 20-8. Основные звенья патогенеза шока (стадия декомпенсации).

В отличие от стадии компенсации, степень и масштаб расстройств значительно более выражены. Разнообразные патологические изменения развиваются одновременно и потенцируют друг друга. Наиболее часто наблюдается декомпенсация функций почек, лёгких, печени (синдромы «шоковых почек», «шоковых лёгких» и др). В этих условиях недостаточность функции органов достигает крайней степени. Это может стать причиной смерти пациента.

Таблица 20-4. Общие проявления шока (стадия декомпенсации)

Органы и их системы	Изменённые функции
Нервная и эндокринная	Психическая и двигательная заторможенность, спутанность сознания, низкая эффективность нейроэндокринной регуляции, гипорефлексия
ССС	Сердечная недостаточность, аритмии, артериальная гипотензия и коллапс, перераспределение кровотока, капилляротрофическая недостаточность
Лёгкие	Дыхательная недостаточность («шоковые лёгкие»)
Система крови и гемостаза	Депонирование крови, изменение вязкости крови, тромбогеморрагический синдром
Печень	Печёночная недостаточность («шоковая печень»)
Почки	Почечная недостаточность («шоковые почки»)

• **Нейроэндокринное звено**

† Сознание на стадии декомпенсации не утрачивается. Вместе с тем при тяжёлом течении шока отмечаются признаки заторможенности и спутанности сознания. Это проявляется тем, что пациент с задержкой и часто невпопад отвечает на вопросы, с трудом ориентируется в окружающей обстановке.

† Интенсивность нервных влияний и уровень гормонов:

‡ либо снижаются, либо сохраняются на повышенном уровне;

‡ эффекты нервных и гормональных влияний прогрессирующе уменьшаются, вплоть до отсутствия.

Причины:

‡ Существенное повреждение нервной и других тканей.

‡ Значительные физико-химические сдвиги в тканях (ацидоз, ионный дисбаланс, гипергидратация и др.).

‡ Снижение чувствительности (гипосенситизация) клеток к гормонам и нейромедиаторам.

‡ Падение выраженности условных и безусловных рефлексов (гипорефлексия).

‡ Уменьшение содержания в крови гормонов большинства желёз внутренней секреции.

Совокупность указанных изменений приводит к дисбалансу как содержания нейромедиаторов и гормонов в плазме крови и межклеточной жидкости, так и их эффектов. Это является причиной распада функциональных и физических систем организма, что обусловливает дискоординацию и тенденцию к минимизации функций органов и тканей.

• **Гемодинамическое звено**

На стадии декомпенсации гемодинамическое звено патогенеза шока приобретает ключевое значение.

Причины

† Прогрессирующее нарушение функции сердца, развитие недостаточности его сократительной деятельности, а также аритмии.

† Тотальное снижение тонуса резистивных и ёмкостных сосудов. Это устраняет адаптивный феномен централизации кровообращения. Систолическое АД при тяжёлом течении шока снижается до 60—40 мм рт.ст., что чревато прекращением процесса фильтрации в клубочках почек и развитием уремии.

† Дальнейшее снижение ОЦК и повышение вязкости крови в связи с выходом жидкой части крови в межклеточное пространство.

Проявления

† Тотальная гипоперфузия органов и тканей.

† Существенное расстройство микроциркуляции.

† Капилляротрофическая недостаточность.

Изменения в сосудах микроциркуляторного русла:

† замедление скорости кровотока;

† появление в одних регионах сосудистого русла большого количества так называемых плазматических капилляров (в которых отсутствуют форменные элементы крови), а в других — капилляров, заполненных агрегатами клеток крови или с признаками феномена сладжа и стаза.

Изменения в системе гемостаза заключаются в развитии дисбаланса концентрации и/или активности факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем.

Последствия

Развитие на стадии декомпенсации шока:

† ДВС-синдрома,

† ишемии тканей,

† дистрофических изменений в органах и тканях,

† некроза тканей,

† геморрагий в них.

• **Гипоксическое звено**

Причины:

† Системные расстройства гемодинамики.

† Гиповентиляция лёгких.

† Уменьшение ОЦК.

† Нарушение функции почек.

† Расстройства обмена веществ.

Последствия:

† Развитие выраженной гипоксии смешанного типа.

† Некомпенсированный ацидоз.

В таких условиях усугубляются расстройства обмена веществ, накапливаются продукты нарушенного метаболизма и ещё более подавляются функции органов и тканей.

• **Токсемическое звено**

Токсемия характеризуется:

† увеличением содержания в крови и других биологических жидкостях продуктов нарушенного метаболизма и физиологически активных веществ (например, молочной и пировиноградной кислот, жирных кислот, полипептидов, биогенных аминов);

† накоплением в крови соединений:

‡ высвобождающихся из повреждённых и разрушенных клеток (ферментов, денатурированных белков, ионов, различных включений и др.);

‡ образующихся в организме в связи с недостаточностью функций печени и почек индолов, фенолов, скатолов, мочевины, мочевой кислоты и ряда других.

Указанные вещества значительно усугубляют повреждение органов.

• **Метаболическое звено**

Метаболическое звено шока на стадии декомпенсации проявляется:

† доминированием процессов катаболизма белков, липидов, углеводов, сложных их соединений (ЛП, гликопротеинов, фосфолипидов и др.);

† минимизацией интенсивности обмена веществ и пластических процессов в клетках;

† гипергидратацией клеток;

† накоплением в биологических жидкостях недоокисленных веществ (молочной, пировиноградной кислот, КТ и др.);

† увеличением в тканях уровня продуктов липопероксидации.

• **Клеточное звено**

Клеточное звено патогенеза шока на стадии декомпенсации характеризуется:

† нарастающим подавлением активности ферментов и жизнедеятельности клеток;

† повреждением и разрушением клеточных мембран;

† нарушениями межклеточных взаимодействий.

В целом недостаточность функций органов и тканей, гипоксия, токсемия, грубые расстройства обмена веществ обусловливают значительные отклонения от нормы жизненно важных параметров гомеостаза, проявляющихся:

- артериальной гипотензией и коллапсом;
- значительным снижением показателей pO_2 и pH;
- увеличением осмолярности плазмы крови;
- нарастающим угнетением жизнедеятельности организма в целом.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ШОКА

Особенности различных видов шока определяются главным образом их причиной и характером реагирования на неё организма. С учётом этих двух факторов ниже приводится характеристика отдельных и клинически значимых вариантов шока.

Анафилактический шок

См. статью «Шок анафилактический» в приложении «Справочник терминов».

Инфекционно-токсический шок

См. статью «Шок инфекционно-токсический» в приложении «Справочник терминов».

Кардиогенный шок

См. статью «Шок кардиогенный» в приложении «Справочник терминов».

Ожоговый шок

Причина ожогового шока: обширные ожоги кожи (как правило, более 25% от её общей поверхности) II и/или III степени. У детей и людей пожилого возраста развитие шока наблюдается при ожоге уже около 10% поверхности кожи.

Патогенез и проявления

Основные звенья механизма развития ожогового и травматического шока сходны. Вместе с тем ожоговый шок имеет ряд особенностей (рис. 20-9).

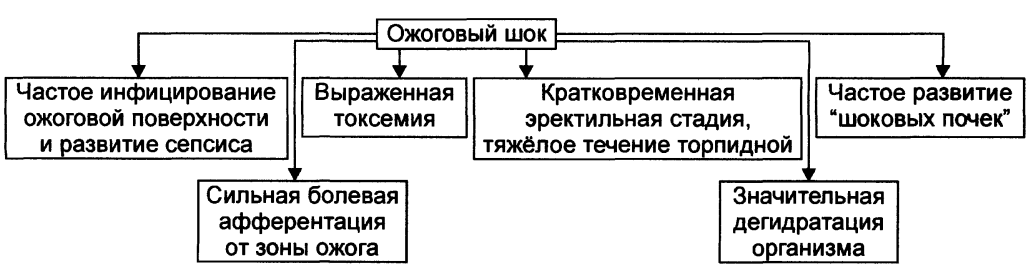


Рис. 20-9. Некоторые особенности ожогового шока.

- Значительная болевая афферентация от обожжённой кожи и мягких тканей, являющаяся причиной генерализованной активации нервной и эндокринной систем.

  Это ведёт к развитию сильнейшего эмоционального, двигательного и речевого возбуждения, активации функций органов и тканей, а также обмена веществ в них.

- Сравнительно кратковременная стадия компенсации. Часто она переходит в стадию декомпенсации ещё до оказания первой врачебной помощи.

  Краткосрочность первой стадии обусловлена перенапряжением и быстрым истощением адаптивных реакций организма, а также значительными расстройствами гемодинамики и интоксикацией.

- Выраженная дегидратация организма в результате массивной потери плазмы крови. Последнее определяется значительным повышением проницаемости стенок сосудов, особенно в области ожога.

- Повышенная вязкость крови, развитие феномена сладжа, тромбообразование и расстройства микрогемоциркуляции, развивающиеся в результате большой потери плазмы крови.

- Выраженная интоксикация организма:

  † продуктами термической денатурации белка и протеолиза;

  † избытком БАВ, образующихся при повреждении тканей (кининов, биогенных аминов, олиго- и полипептидов и др.);

  † токсинами микробов.

- Частое поражение почек, обусловленное нарушением их кровоснабжения и гемолизом эритроцитов.

- Аллергические реакции и болезни иммунной аутоагрессии. Наблюдается у пациентов, выведенных из шокового состояния и при развитии у них ожоговой болезни. Это является следствием денатурации белков крови и тканей, а также инфицирования организма. Иммунопатологические реакции значительно усугубляют тяжесть течения как ожогового шока, так и ожоговой болезни.

Септический шок

См. статью «Шок септический» в приложении «Справочник терминов».

Травматический шок

Причина травматического шока: массированное повреждение органов, мягких тканей и костей под влиянием механических факторов (например, разрыв или раздавливание тканей и органов, отрыв конечностей, перелом костей и др.). Как правило, механическая травма сочетается с большей или меньшей степенью кровопотери и инфицированием раны.

Патогенез и проявления

Травматический шок характеризуется значительной болевой афферентацией.

• Стадия компенсации.

Стадия компенсации по выраженности и продолжительности, как правило, коррелирует с масштабом и степенью травмы: чем они больше, тем короче эта стадия, и наоборот. Последнее объясняется срывом процесса формирования компенсаторных, защитных и восстановительных реакций.

† Пациент возбуждён. Много говорит о происшедшем с ним, мечется в постели, болезненно реагирует на прикосновение или попытки перенести его, беспорядочно и много жестикулирует (гиперрефлексия).

† Отмечаются признаки активации симпатико-адреналовой системы.

‡ Бледность кожных покровов и видимых слизистых.

‡ Расширение зрачков.

‡ Повышение АД, увеличение ЧСС, скорости кровотока.

‡ Увеличение частоты дыхания.

Эти реакции имеют определённое адаптивное значение: в условиях повреждения организма, особенно при наличии кровопотери, они являются важным компонентом общего адаптационного синдрома и процесса экстренной компенсации гипоксии.

† Регистрируется повышенный выброс стероидных гормонов надпочечниками. Это способствует использованию глюкозы нервной тканью, миокардом и другими органами, а также стабилизации мембран сосудов и клеток. Последнее препятствует избыточному повышению их проницаемости и соответственно уменьшает отёк тканей, степень сгущения крови, выхода из лизосом и далее из клеток в межклеточную жидкость ферментов и других макромолекулярных соединений, т.е. снижает уровень токсемии.

• Стадия декомпенсации.

Стадия декомпенсации характеризуется:

† истощением и срывом адаптивных реакций организма;

† прогрессирующим снижением эффективности нейроэндокринной регуляции;

† нарастающей недостаточностью органов и их систем.

Указанные изменения проявляются:

‡ Падением АД и развитием коллапса (систолическое АД может снизиться при лёгкой степени шока до 90 мм рт.ст., при средней — до 70 мм рт.ст., при тяжёлой — до 40–50 мм рт.ст.).

‡ Повышением частоты пульса (до 180–210 в минуту), его слабым наполнением, выпадением отдельных его волн (признак сердечных аритмий).

‡ Повышенным массированным выходом жидкости из сосудистого русла в ткани.

‡ Уменьшением ОЦК (ниже нормы на 25–40% и более) и увеличением Ht.

‡ Гиперкоагуляцией крови и тромбозом, особенно в микроциркуляторном русле. Позднее могут развиться синдромы диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, тромбоза, фибринолиза и геморрагий.

‡ Депонированием большого количества крови в сосудах органов брюшной полости, лёгких, селезёнки, печени. Это ведёт к прогрессирующему снижению сердечного выброса, АД.

‡ Нарушениями микрогемоциркуляции в лёгких, отёком их, обструкцией бронхиол и очаговыми ателектазами, что обусловливает острую дыхательную недостаточность. Описанные изменения известны как синдром «шоковых лёгких» (рис. 20-10).

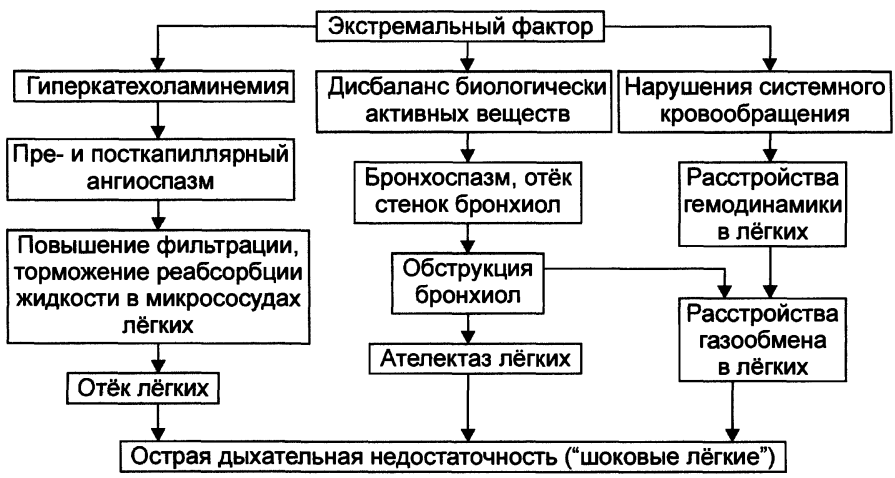


Рис. 20-10. Основные звенья патогенеза «шоковых лёгких».

‡ Значительным снижением кровоснабжения почек, тромбозами и сладжем, отёком и ишемией паренхимы, образованием цилиндров в канальцах почек. Это вызывает острую почечную недостаточность и уремию («шоковые почки», рис. 20-11).

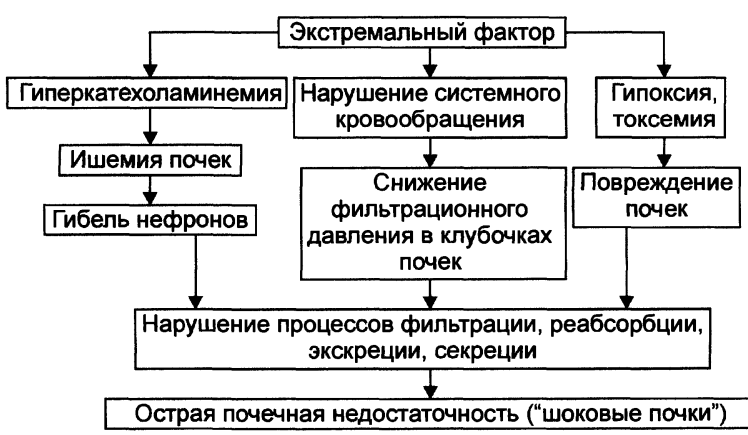


Рис. 20-11. Основные звенья патогенеза «шоковых почек».

‡ Существенными расстройствами гемодинамики в печени. Это приводит к развитию её тотальной недостаточности (синдром «шоковой печени»).

‡ Расстройствами гемодинамики в сосудах брыжейки и стенках кишки, вызывающими нарушение функций ЖКТ с развитием кишечной аутоинфекции и аутоинтоксикации.

Эти и другие нарушения (без эффективной врачебной помощи) потенцируют друг друга, могут привести к угнетению жизнедеятельности организма и к смерти.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ШОКА

Эффективность лечения шоковых состояний во многом определяется интервалом времени, через который оно начато после воздействия причинного агента: чем этот интервал короче, тем успешнее лечение и благоприятнее прогноз.

Этиотропная терапия

Этиотропное лечение проводят путём устранения или ослабления действия шокогенного фактора:

- прекращением воздействия повреждающего агента,
- применением наркоза и/или местных обезболивающих средств.

Указанные мероприятия направлены на предотвращение и/или снижение выраженности избыточной патогенной афферентации от болевых и других экстеро-, интеро- и проприорецепторов. При лечении шока своевременная и эффективная этиотропная терапия во многом определяет успех терапии пострадавшего.

Патогенетическая терапия

Патогенетическое лечение направлено на разрыв ключевых звеньев механизма развития шока, а также на стимуляцию адаптивных реакций и процессов (последнее известно как саногенетическая терапия).

- Устранение расстройств центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции. Достигается комплексом мероприятий.

  При всех разновидностях шока (но особенно при травматическом и ожоговом) уменьшен ОЦК, нарушено кровоснабжение органов и тканей, а также кровообращение в сосудах микроциркуляторного русла. С целью устранения или уменьшения степени названных отклонений:

  † пациентам вливают кровь, плазму и/или плазмозаменители (последние включают высокомолекулярные коллоиды, препятствующие выходу жидкости во внесосудистое русло);

  † одновременно (или в указанных выше жидкостях) используют так называемые буферные растворы (гидрокарбонат натрия и др.), хлорид калия для нормализации КЩР, а также жидкости, содержащие различные ионы для устранения их дисбаланса;

† применяют вазоактивные и кардиотропные препараты, позволяющие нормализовать сократительную функцию миокарда, тонус сосудов и устранить сердечную недостаточность;

† используют средства, уменьшающие проницаемость стенки сосудов: препараты кальция и кортикостероиды.

- Ликвидация или уменьшение степени расстройств кровоснабжения органов и тканей. Как правило, это позволяет снизить выраженность недостаточности функций большинства органов и тканей.
- Устранение (или уменьшение степени) недостаточности внешнего дыхания. Реализуется с помощью ИВЛ, дыхания газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода, применением дыхательных аналептиков.
- Улучшение кровоснабжения почек, а в тяжёлых случаях — использование аппарата «искусственная почка» (при наличии признаков почечной недостаточности и развитии уремии).
- Устранение гипоксии, отклонений КЩР и ионного баланса. Достигается, как правило, в результате нормализации кровообращения, дыхания, функций почек и других органов. Однако наряду с этим проводят и особые мероприятия: дыхание газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода, гипербарическую оксигенацию, введение антиоксидантов.
- Уменьшение степени токсемии. С этой целью проводят специальные врачебные действия:

  † гемосорбцию и плазмаферез;

  † введение антидотов и антитоксинов;

  † вливание коллоидных растворов (адсорбирующих токсичные вещества), крови, плазмы, плазмозаменителей, мочегонных.

  Ликвидации токсемии в существенной мере способствует нормализация функций почек, печени, ЖКТ.

Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение направлено на уменьшение тягостных и неприятных ощущений, чувства страха, тревоги и беспокойства, обычно сопровождающих шоковые состояния. Для этого используют кардиотропные и вазоактивные вещества, дыхательные аналептики, различные психотропные средства (антипсихопатические, транквилизаторы, антидепрессанты, седативные, психостимуляторы и др.).

Коматозные состояния

Коматозные состояния, возникающие при различных патологических процессах, можно разделить на следующие группы.

- Обусловленные первичным поражением ЦНС (нейрогенные). К этой группе относят кому, развивающуюся при инсультах, черепно-мозговой травме, эпилепсии, воспалении и опухолях головного мозга и его оболочек.
- Развивающиеся при нарушениях газообмена.
  - † Гипоксические. Связаны с недостаточным поступлением кислорода извне (удушение) или нарушением транспорта кислорода при тяжёлых острых расстройствах кровообращения и анемиях.
  - † Респираторные. Обусловлены гипоксией, гиперкапнией и ацидозом вследствие значительных нарушений лёгочного газообмена при дыхательной недостаточности.
- Обусловленные нарушением метаболизма при недостаточной или избыточной продукции гормонов (диабетическая, гипотиреоидная, гипокортикоидная, гипопитуитарная кома), передозировке гормональных препаратов (тиреотоксическая, гипогликемическая кома).
- Токсогенные комы, связанные с эндогенной интоксикацией при токсикоинфекциях, недостаточности печени и почек (печёночная, уремическая кома), панкреатите или с воздействием экзогенных ядов (кома при отравлениях, в том числе алкоголем, ФОС и т.д.).
- Первично обусловленные потерей воды, электролитов и энергетических веществ (гипонатриемическая кома при синдроме неадекватной продукции АДГ, хлоргидропеническая, развивающаяся у больных с упорной рвотой, алиментарно-дистрофическая, или голодная, кома).

НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ

Коматозные состояния характеризуются прежде всего нарушением сознания.

Степень нарушений сознания нередко играет определяющую роль в исходе многих заболеваний и патологических процессов. Поэтому определение состояния сознания — один из основных моментов при обследовании больного, особенно в экстренных ситуациях. Нарушения (расстройства) сознания перечислены на рис. 20-12.

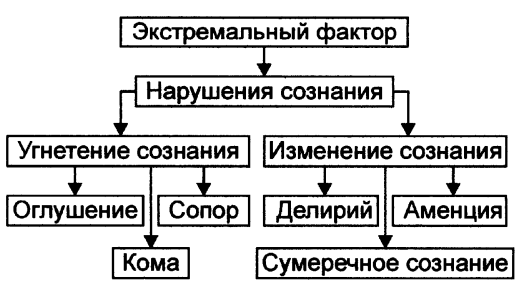


Рис. 20-12. Основные виды расстройств сознания.

Нарушения сознания принято подразделять на изменения сознания и на угнетения сознания.

- **Изменения сознания** — продуктивные формы нарушения сознания, развивающиеся на фоне бодрствования. Они характеризуются расстройством психических функций, извращённым восприятием окружающей среды и собственной личности, обычно не сопровождаются обездвиженностью. К ним относят делирий, аменцию и сумеречные расстройства сознания. Они являются ведущими проявлениями большинства психических заболеваний и рассматриваются в психиатрии.
- **Угнетения сознания** — непродуктивные формы нарушения сознания, характеризующиеся дефицитом психической активности со снижением уровня бодрствования, отчётливым угнетением интеллектуальных функций и двигательной активности.

  Для определения степени угнетения сознания хорошо себя зарекомендовала так называемая шкала *Глазго* (шотландская шкала, см. статью «Шкала» в приложении «Справочник терминов»). Оценка степени угнетения сознания производится в баллах. Например, при 8 баллах и выше пациент имеет хорошие шансы на улучшение; менее 8 — ситуация, угрожающая жизни; 3–5 — весьма вероятен летальный исход (особенно если выявлены фиксированные зрачки).

Классификация

В отечественной практике для оценки уровня сознания применяют следующую классификацию, рекомендованную Министерством здравоохранения в качестве рабочей.

- Ясное сознание.
- **Оглушение** — состояние ограниченного бодрствования; обычно сочетается с сонливостью:

  † умеренное (I),

  † глубокое (II).

- **Сопор** — состояние ареактивности, из которого больной может быть выведен только на короткое время при интенсивной повторной стимуляции.
- **Кома** — состояние ареактивности, из которого больного невозможно вывести путём стимуляции, при глубокой коме могут отсутствовать даже примитивные защитные рефлексы:

  † умеренная (I),

  † глубокая (II),

  † запредельная (III).

Нарушения сознания могут быть кратковременными или длительными, лёгкими или глубокими. Кратковременная потеря сознания наблюдается при обмороках, тогда как при эпилептических припадках она может длиться несколько дольше, а при ушибе головного мозга — иногда несколько часов. Длительная утрата сознания обычно наблюдается при тяжёлых интракраниальных поражениях или метаболических расстройствах.

Виды нарушений сознания

- **Оглушение** является результатом повышения (под действием патогенного фактора) порога возбудимости. В связи с этим оглушение характеризуется снижением чувствительности организма к внешним раздражителям.

  Проявления:

  При оглушении отмечается:

  † Сохранение сознания на фоне разной степени нарушения последовательности, логичности и ясности мышления (спутанность сознания).

  † Гиподинамия.

  † Дезориентированность в ситуации.

  † Повышенная сонливость (сомнолентность). Сильные раздражители (звуковой, световой, болевой) лишь временно выводят пациента из состояния оглушения.

  Состояние оглушения нередко предшествует сопору.

- **Сопор** — состояние, характеризующееся общим торможением психической активности, значительным угнетением сознания (но не полной его потерей! [в отличие от комы]), утратой произвольных движений, при сохранении рефлексов (в отличие от комы) на сильные звуковые, световые и болевые раздражители. Последнее выражается обычно кратковременными двигательными реакциями, стоном, движением мимических мышц.

  Нередко сопор считают этапом развития комы, предшествующим потере сознания (т.е. развитию собственно комы).

- **Делирий** характеризуется:

  † ложным аффективным восприятием окружающей обстановки и событий, собственной роли в них (иллюзиями);

  † спонтанными эндогенными зрительными и/или слуховыми ощущениями (галлюцинациями);

  † речевым и двигательным возбуждением.

  В состоянии делирия пациент активно участвует в ощущаемых им событиях (он может нападать, обороняться, спасаться; ярко описывать «видимые» им образы, «ведёт беседу» с отсутствующим собеседником).

• **Аменция** характеризуется:

† бессвязностью (разорванностью) мышления;

† нарушением ориентировки, восприятия окружающих предметов, событий и собственной личности;

† хаотическим, беспорядочным возбуждением;

† нецеленаправленной двигательной активностью.

† В случае выздоровления пациент не помнит (амнезия) о происходившем с ним в период аменции.

• **Сумеречное состояние** сознания характеризуется:

† нарушением ориентировки в окружающем;

† отрешённостью от происходящих реальных событий;

† поведением, основанным на галлюцинациях (обычно устрашающего характера);

† внезапным началом и прекращением;

† нередко совершением агрессивных поступков.

† Эпизод сумеречного состояния амнезируется.

• **Ступор**

От различных видов нарушения и потери сознания необходимо отличать ступор. При ступоре сознание не утрачивается. Ступор — состояние, характеризующееся полной неподвижностью, ослаблением или отсутствием реакций на внешние звуковые, световые и болевые раздражители на фоне сохранённого сознания.

Ступор часто развивается у пациентов с психическими (например, при шизофрении), а также с тяжёлыми соматическими (например, при выраженном синдроме мальабсорбции) заболеваниями. Ступор наблюдается также при ряде депрессивных состояний (например, после утраты близкого человека) и сильных психогенных травмах, развивающихся при действии различных экстремальных факторов.

ПРИЧИНЫ КОМЫ

Кому вызывают различные факторы. Их принято подразделять на экзогенные и эндогенные. Последние могут быть инфекционными и неинфекционными.

Экзогенные факторы

Экзогенные факторы (рис. 20-13) — патогенные агенты окружающей среды, как правило, чрезвычайной силы, токсичности и/или разрушительного характера.

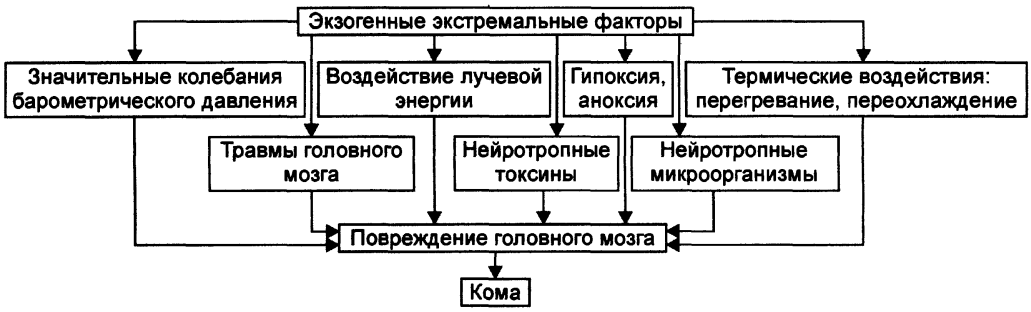


Рис. 20-13. Наиболее частые экзогенные причины комы.

Примеры:

- Различные травмирующие (как правило, головной мозг) факторы (электрический ток, механическая травма головы).
- Термические воздействия (перегревание, солнечный удар, переохлаждение).
- Значительные колебания барометрического давления (гипо- и гипербария).
- Нейротропные токсины (алкоголь и его суррогаты, этиленгликоль, токсичные дозы наркотиков, седативные, барбитураты и др.).
- Инфекционные агенты (нейротропные вирусы, ботулинистический и столбнячный токсины, возбудители малярии, брюшного тифа, холеры).
- Экзогенная гипоксия и аноксия.
- Лучевая энергия (большие дозы проникающей радиации).

Эндогенные факторы

Эндогенные факторы (рис. 20-14), приводящие к развитию комы, являются результатом тяжёлых расстройств жизнедеятельности организма. Они наблюдаются при неблагоприятном течении различных болезней и болезненных состояний. Эти состояния приводят к значительным отклонениям от нормы жиз-

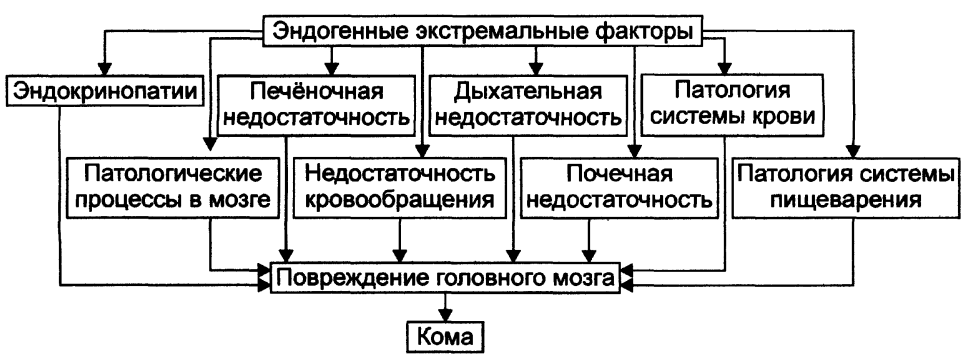


Рис. 20-14. Наиболее частые эндогенные причины комы.

ненно важных параметров и констант, избытку или дефициту субстратов обмена веществ и/или кислорода в организме.

Примеры:

- Патологические процессы в мозге (ишемия, инсульт, опухоль, абсцесс, отёк и т.п.).
- Недостаточность кровообращения (гипоксия мозга).
- Дыхательная недостаточность (гипоксия мозга при астматическом статусе, асфиксии, отёке лёгких).
- Патология системы крови (массированный гемолиз эритроцитов, выраженная анемия).
- Эндокринопатии (гипоинсулинизм, гипо- и гипертиреоидные состояния, надпочечниковая недостаточность).
- Печёночная недостаточность, нарушения системы пищеварения (синдром мальабсорбции, кишечная аутоинтоксикация и/или аутоинфекция).
- Почечная недостаточность.
- Коматозные состояния развиваются в ряде случаев при тяжёлом прогрессирующем течении коллапса и шока.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ И ПРОЯВЛЕНИЯ

Патогенез коматозных состояний, независимо от вызвавших их причин, включает несколько общих ключевых звеньев, приведённых на рис. 20-15.

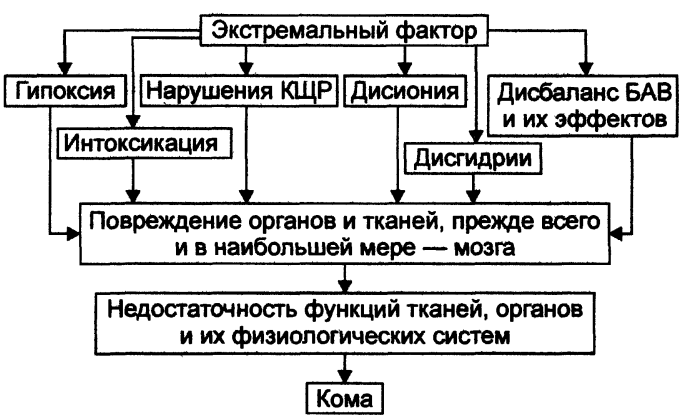


Рис. 20-15. Основные звенья патогенеза коматозных состояний.

Общие проявления коматозных состояний представлены в табл. 20-5.

Гипоксия, нарушения процессов энергообеспечения клеток, интоксикация, расстройства КЩР, дисбаланс ионов и жидкости, нарушения электрогенеза, дисбаланс содержания БАВ и их эффектов развиваются во всех органах и тканях.

Таблица 20-5. Общие проявления коматозных состояний

Органы и их системы	Изменённые функции
Нервная и эндокринная	Расстройства сознания, потеря сознания, гипо- и арефлексия, дисбаланс БАВ и их эффектов
ССС	Сердечная недостаточность, аритмии, артериальная гипотензия и коллапс, перераспределение кровотока, капилляротрофическая недостаточность
Лёгкие	Дыхательная недостаточность
Система крови и гемостаза	Депонирование крови, изменение вязкости крови, тромбогеморрагический синдром
Печень	Печёночная недостаточность
Почки	Почечная недостаточность
Пищеварение	Недостаточность полостного и мембранного пищеварения, кишечная аутоинтоксикация, аутоинфекция

Однако в наибольшей мере они выражены в мозге. Именно поэтому обязательным признаком комы является потеря сознания. Повреждение других тканей и органов, тяжёлые нарушения нейроэндокринной регуляции их функций, обусловливают прогрессирующую полиорганную недостаточность и нарастающее угнетение жизнедеятельности организма в целом.

Гипоксия и нарушения процессов энергообеспечения

Расстройство кислородного обеспечения тканей и органов является или причиной комы, или её патогенетическим звеном. Наблюдающееся при этом нарушение субстратного обеспечения клеток обусловливает недостаточность биологического окисления в них.

- Ресинтез АТФ в нейронах мозга обеспечивается в основном за счёт энергии окисления глюкозы в реакциях тканевого дыхания. Нейроны головного мозга, являющиеся и в норме наиболее кислородзависимыми структурами, в условиях гипоксии становятся самым уязвимым объектом в организме.
  - † На массу мозга, составляющую около 2% от массы тела, приходится примерно 20% (!) сердечного выброса крови. Вместе с тем в мозге (как и в сердце) отсутствуют запасы АТФ. В связи с этим прекращение (или уменьшение) доставки к мозгу кислорода и/или субстратов метаболизма исключает возможность его нормального функционирования.
  - † Прекращение мозгового кровообращения уже через 8–10 с приводит к критическому дефициту кислорода и нарушениям энергетического обеспечения нейронов. В результате происходит потеря сознания.
  - † Наступающее в течение последующих 4–7 мин истощение глюкозы, а также подавление (в связи с нарастающим ацидозом) анаэробного метаболизма

сопровождаются невосполнимым расходованием энергии АТФ. В связи с этим угнетается специфическая деятельность нейронов, утрачивается сознание и начинают развиваться быстро прогрессирующие дистрофические процессы.

† Распад в нейронах крупномолекулярных органических соединений, а также накопление в них избытка Na^+ и некоторых других ионов ведёт к значительному повышению внутриклеточного осмотического и онкотического давления. Это в свою очередь приводит к гипергидратации нервных клеток, сочетающейся с выходом жидкости из сосудов в интерстиций (т.е. к отёку мозга), венозной гиперемией и кровоизлияниями в вещество мозга.

† Даже при поддержании мозгового кровотока на уровне около 20% от нормального развиваются делирий, сопор или кома.

• Нейроны головного мозга в большей мере повреждаются в условиях ишемии, чем гипоксемии. При нормальном перфузионном давлении в сосудах мозга, даже при снижении p_aO_2 до 30 мм рт.ст. и ниже, не обнаруживается признаков некроза нейронов.

• Повреждение клеток при коме усугубляется в связи с расстройством процессов транспорта энергии АТФ от мест их продукции в митохондриях (в процессе тканевого дыхания) и цитозоле (в процессе гликолиза).

• Нарушение энергообеспечения клеток в конечном счёте обусловливает их дисфункцию, развитие дистрофии и расстройство пластических процессов в них . В наибольшей мере это выражено в мозге и сердце. В связи с этим у пациентов, находящихся в коме, утрачено сознание, снижена выраженность или отсутствуют рефлексы; развиваются аритмии и недостаточность сократительной функции сердца, а также артериальная гипотензия; нарушается частота и периодичность работы нейронов дыхательного центра, уменьшается объём альвеолярной вентиляции, что приводит к дыхательной недостаточности и усугублению гипоксии.

Интоксикация

Кома любого происхождения характеризуется накоплением в организме токсичных веществ. Они попадают в организм извне (при комах экзогенного генеза) и образуются в нём самом (при эндогенных комах). Ряд коматозных состояний вызывают нейротропные токсины, алкоголь и его суррогаты, этиленгликоль, токсины грибов; ЛС при их неправильном применении (например, наркотики, барбитураты, транквилизаторы).

• Токсичные вещества, а также продукты их метаболизма оказывают наибольшее патогенное действие на нейроны ствола и больших полушарий мозга, железы внутренней секреции, сердце, печень, почки, клетки крови. Токсины повреждают мембранные структуры и ферменты клеток. В связи с этим подавляется функция нейронов корковых и подкорковых структур. Это в свою очередь ведёт к нарушениям деятельности ССС, дыхательной, эндокринной и пищеварительной систем, почек, печени, систем крови, гемостаза и др.

- Интоксикацию организма продуктами метаболизма усугубляет нарушение дезинтоксикационной функции печени и экскреторной деятельности почек. Так, при диабетической коме в крови значительно повышаются уровни КТ, молочной и пировиноградной кислот. При этом, например, избыток ацетоуксусной кислоты существенно подавляет активность нейронов мозга и вегетативных ганглиев.
- При печёночной коме в крови значительно повышается содержание путресцина, кадаверина, производных фенола, индола, скатола (образующихся в толстой кишке при распаде белка), а также аммонийных соединений (углекислый и карбаминовокислый аммоний, гидроокись аммония). В норме эти соединения инактивируются в печени и выделяются почками из организма. Однако при печёночной и/или почечной недостаточности названные токсичные соединения и их дериваты потенцируют повреждение мозга и других органов, усугубляя состояние пациента.

Расстройства КЩР

Отклонение показателей КЩР — закономерное явление при коме любого происхождения.

- В большинстве случаев развивается ацидоз.

  Причины:

  † Гипоксия циркуляторного, респираторного, гемического и тканевого типа.

  † Нарушение функций почек (угнетение ацидо- и аммониогенеза, снижение экскреторной их функции).

  † Расстройство функций печени (подавление процесса инактивации КТ). Это увеличивает степень ацидоза.

- Значительно реже и, как правило, временно регистрируется развитие алкалоза (например, в период гипервентиляции лёгких или при печёночной коме, сопровождающейся значительным увеличением содержания в крови ионов аммония).

Дисбаланс ионов и воды

Нарушение содержания и соотношения между отдельными ионами в цитозоле, межклеточной и других биологических жидкостях является важным звеном патогенеза комы, особенно при её тяжёлом течении.

Проявления

- Потеря клетками K^+.
- Развитие гиперкалиемии.
- Увеличение в клетках $[H^+]$.

- Увеличение внутриклеточного $[Na^+]$.
- Гипонатриемия.

Указанные изменения являются следствием снижения активности Na^+,K^+-АТФазы плазмолеммы и повреждения мембран клеток.

- Уменьшение $[Cl^-]$ и/или $[HCO^-_3]$.
- Некоторые варианты комы (например, почечная или печёночная) характеризуются иными изменениями ионного баланса. Названные варианты коматозных состояний могут сопровождаться увеличением в крови уровня альдостерона (в связи с его повышенным синтезом в надпочечниках или снижением инактивации в печени), обусловливающего реабсорбцию Na^+ и выведения K^+ в канальцах почек с развитием гипернатриемии и гипокалиемии соответственно.
- Гиперосмия и гиперонкия. Являются результатом гидролиза крупномолекулярных соединений (ЛП, протеогликанов, гликогена и других) до молекул среднего и малого размера (протеинов, аминокислот, глюкозы, МК).

Последствия

- Гипергидратация клеток мозга и других органов (при гиперосмолярной диабетической коме, напротив, развивается гипогидратация клеток, потенцирующая их повреждение).
- Увеличение содержания жидкости в межклеточном пространстве.
- Возрастание объёма жидкости в сосудистом русле (гиперволемия).
- Отёк мозга и лёгких.
- Диарея, рвота, полиурия (например, при гипохлоремической, диабетической, гиперосмолярной коме). Они могут вызвать прогрессирующую вначале внеклеточную, а затем и тотальную гипогидратацию.
- Значительное повышение вязкости крови.
- Нарушение органно-тканевой и микрогемоциркуляции.
- Диссеминированная агрегация форменных элементов крови, её гиперкоагуляция и тромбоз (ДВС-синдром).

Нарушения электрогенеза

Проявления:

Расстройство процессов энергообеспечения клеток, повреждение их мембран и ферментов закономерно обусловливают нарушения:

- формирования МП и ПД;
- возбудимости (снижение, повышение);

• проведения возбуждения. В наибольшей мере это проявляется в структурах мозга и сердца.

Последствия:

• Нарушения сознания, вплоть до его потери.

• Судороги.

• Расстройства функций нервных центров (прежде всего дыхательного и кардиовазомоторного).

• Развитие сердечных аритмий, включая фибрилляцию желудочков.

Дисбаланс БАВ и их эффектов

Проявления:

• Нарушение синтеза и высвобождения клетками БАВ различных классов: нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и др.

• Расстройство процессов активации, инактивации, доставки БАВ к клеткам-мишеням.

• Нарушение взаимодействия БАВ с их клеточными рецепторами.

• Расстройство ответа клеток-мишеней. Последнее обусловлено повреждением мембран клеток и внутриклеточных посредников реализации эффектов гормонов, медиаторов и цитокинов.

• Распад физиологических и функциональных систем.

• Минимизация функций органов и тканей, энергорасходов и пластических процессов.

• Переход на так называемое метаболическое регулирование функций органов и тканей. Обычно это предшествует развитию терминального состояния.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЕКОТОРЫХ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ

Специфика отдельных видов комы выявляется обычно на ранних этапах её развития. На этих этапах ещё проявляются особенности причины комы, а также инициальных звеньев её патогенеза. По мере нарастания тяжести коматозных состояний их специфика уменьшается и всё более проявляются общие их черты.

Травматическая кома

Причина: травма, сопровождающаяся тяжёлым сотрясением головного мозга и потерей сознания. Бессознательное состояние при травматической коме может продолжаться от нескольких минут до суток и более.

Проявления

- Двигательные ответы и открывание глаз на болевой раздражитель отсутствуют или значительно снижены.
- Речь отсутствует или пациент издает нечленораздельные звуки.
- Гипо- или арефлексия.
- Дыхание и ритм сердца нарушены.
- АД и ОЦК снижены, даже если не было кровопотери.
- Частая рвота.
- Непроизвольное мочеиспускание.
- В связи с ушибом мозга, очаговыми кровоизлияниями в него и отёком выявляются невропатологические признаки: параличи (чаще гемипарезы), патологические рефлексы, локальные расстройства чувствительности, судороги.
- В ликворе, как правило, обнаруживается кровь.
- При переломе костей основания черепа появляются специфические признаки:
  - † симптомы повреждения нейронов ядер VII и VIII пар черепных нервов;
  - † кровоподтёки в области орбит (симптом «очков»);
  - † кровотечение и истечение ликвора из ушных проходов, носа, рта.

Апоплексическая кома

Причины

- Кровоизлияние в мозг.
- Острая локальная ишемия мозга с исходом в инфаркт (при тромбозе или эмболии крупной артерии мозга). Последнее состояние называют инсультом (в связи с быстро нарастающими изменениями в мозге и расстройством жизнедеятельности организма).

Факторы риска

- Артериальная гипертензия (особенно периоды гипертензивных кризов).
- Атеросклеротические изменения стенок сосудов мозга.

Патогенез

Ведущими патогенетическими факторами апоплексической комы являются:

- ишемия и гипоксия мозга (в результате локального или обширного расстройства кровообращения в нём);
- значительное повышение проницаемости стенок микрососудов;

- быстро нарастающий отёк вещества мозга.
- Для инсульта характерны вторичные расстройства кровообращения вокруг зоны ишемии мозга с быстро нарастающими признаками потери чувствительности и движений.

Проявления

- При апоплексической коме в результате кровоизлияния в мозг:
  - † пациент внезапно теряет сознание;
  - † лицо его (в типичных случаях) багровое;
  - † видимые сосуды расширены и заметно пульсируют;
  - † зрачки не реагируют на свет;
  - † сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют (гипорефлексия), наблюдаются патологические рефлексы (*Бабинского* и др.);
  - † в связи с повреждением и раздражением вещества мозга интенсивно нарастают расстройства дыхания (оно шумное, хриплое);
  - † нарушено глотание;
  - † отмечаются гипертензивные реакции и брадикардия.
- При апоплексической коме в результате ишемического инсульта обычно наблюдаются:
  - † повторные эпизоды быстро проходящего головокружения;
  - † неустойчивая походка;
  - † нарушения речи;
  - † расстройства чувствительности;
  - † нередко — обмороки (указанные расстройства являются результатом преходящих нарушений кровообращения в сосудах различных регионов мозга с развитием транзиторной ишемии его);
  - † расстройства сознания, вплоть до его утраты;
  - † артериальная гипотензия;
  - † брадикардия;
  - † сердечные аритмии;
  - † редкое поверхностное дыхание;
  - † бледные и холодные кожные покровы и слизистые;
  - † при длительной ишемии (в зависимости от поражённого участка мозга) выявляются:
    - ‡ гипорефлексия,
    - ‡ расстройства движения,
    - ‡ нарушения чувствительности.

Последствия кровоизлияния в мозг или ишемического инсульта. Они различны и зависят от:

- масштаба и топографии повреждения,
- степени гипоксии и отёка мозга,
- количества очагов повреждения,
- тяжести артериальной гипертензии,
- выраженности атеросклероза,
- возраста пациента.

Апоплексическая кома относится к наиболее неблагоприятно протекающим коматозным состояниям, чреватым смертью или инвалидизацией пациента.

Гипохлоремическая кома

Причина гипохлоремической (хлоргидропенической, хлоропривной) комы — значительная потеря организмом хлорсодержащих веществ. Это наблюдается при:

- длительной повторной рвоте (у пациентов с эндогенными интоксикациями, пищевыми отравлениями, токсикозом беременности, стенозом привратника, кишечной непроходимостью);
- неправильном лечении диуретиками;
- продолжительной бессолевой диете;
- почечной недостаточности на её полиурической стадии;
- свищах тонкой кишки.

Учитывая, что при названных выше состояниях относительно медленно теряются Cl^-, Na^+ и K^+, а также компенсирующие эффекты адаптивных механизмов, кома в типичных случаях развивается постепенно.

Проявления:

- Нарушение формирования МП и ПД вследствие снижения в плазме крови, межклеточной и других биологических жидкостях содержания Na^+, K^+, Cl^- и некоторых других ионов.
- Расстройства возбудимости клеток.
- Нарушения специфических и неспецифических функций клеток. В результате этого развиваются:
  - † мышечная слабость,
  - † гиподинамия,
  - † вялость,

† быстрая физическая и умственная утомляемость,

† головокружение,

† иногда судороги,

† постоянная жажда,

† гипогидратация. В связи с потерей организмом жидкости:

‡ кожные покровы и слизистые сухие,

‡ тургор ткани снижен,

‡ черты лица заострены,

‡ язык сухой,

‡ развивается олигурия,

‡ Ht значительно повышен,

‡ АД обычно снижено,

‡ ОЦК уменьшен,

‡ ионный дисбаланс,

‡ нарушение кровоснабжения мозга.

Ишемия мозга обусловливает нарастающие расстройства сознания: состояние оглушённости переходит в психомоторную заторможенность и завершается потерей сознания.

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ

• Этиотропное лечение является основным. Оно в значительной мере определяет прогноз состояния пациента. В связи с этим принимают меры для прекращения или ослабления патогенного действия причинного фактора.

† При травматической коме:

‡ устраняется повреждающий фактор,

‡ применяются обезболивающие, местные анестетики,

‡ при необходимости — наркоз.

† При коме, вызванной интоксикацией организма применяют:

‡ специфические антидоты,

‡ антитоксины,

‡ промывание желудка,

‡ диуретики.

† При диабетической коме:

‡ вводят расчётную дозу инсулина,

‡ при необходимости одновременно с раствором глюкозы (для профилактики гипогликемической комы).

† При коме инфекционного происхождения применяют антибактериальные средства (антибиотики, сульфаниламиды, а также антисептики, действующие на флору кишечника и мочевыводящих путей).

• Патогенетическая терапия является ключевой при лечении любого пациента в состоянии комы.

Она включает мероприятия, направленные на блокаду, устранение и/или ослабление повреждающих эффектов основных звеньев патогенеза комы: гипоксии, интоксикации, расстройств КЩР, дисбаланса ионов и жидкости, БАВ и их эффектов.

† Антигипоксическая терапия:

‡ ИВЛ.

‡ Дыхание газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода.

‡ Гипербарическая оксигенация.

‡ Введение антиоксидантов (например, препаратов глутатиона, селена, СОД, каталазы, убихинона и др.).

‡ Нормализация работы сердца и тонуса сосудов.

† Устранение или уменьшение степени интоксикации организма путём:

‡ переливания крови, плазмы и плазмозаменителей, физиологического раствора хлорида натрия.

‡ введения растворов, содержащих крупномолекулярные органические соединения, — полиглюкина, реополиглюкина и др. Эти препараты сочетают с диуретиками для стимуляции выведения из организма жидкости и находящихся в ней токсичных веществ;

‡ в тяжёлых случаях, а также при почечной недостаточности, уремической коме — гемодиализа и перитонеального диализа.

† Нормализация показателей КЩР, баланса ионов и жидкости посредством:

‡ контролируемого введения в организм буферных растворов с необходимым (для каждого пациента это подбирается индивидуально с учётом данных лабораторных исследований) содержанием и соотношением различных ионов;

‡ переливания крови, плазмы, плазмозаменителей.

† Нормализация уровня БАВ и их эффектов. С этой целью используют:

‡ гормоны надпочечников (глюко- и минералокортикоиды, андрогенные стероиды, катехоламины);

‡ гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон);

‡ нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин) и др.

Указанные препараты нормализуют функции сердца, почек, мозга и других органов, показатели гомеостаза, активируют специфические и неспецифические адаптивные реакции организма.

- Симптоматическая терапия направлена на оптимизацию функций органов и их систем, устранение судорог, боли, тягостных ощущений в пре- и посткоматозном периодах. С этой целью применяют:
  - † противосудорожные средства;
  - † болеутоляющие вещества (включая наркотические);
  - † кардиотропные и вазоактивные препараты;
  - † дыхательные аналептики.

Учитывая, что кома характеризуется тяжёлыми расстройствами функций органов, их систем, механизмов регуляции организма, эффективность терапевтических мероприятий должна контролироваться постоянной регистрацией состояния жизненно важных функций (сердечной деятельности, дыхания, экскреторной функции почек и др.), сознания и параметров гомеостаза.

Отравления

Отравление (интоксикация) — патологическое состояние, возникающее при воздействии на организм химического соединения (яда), вызывающего нарушения жизненно важных функций и создающего опасность для жизни.

Частота • В последние годы, особенно в России, отмечают постоянное увеличение числа бытовых отравлений. Кроме того, чаще регистрируют криминальные острые отравления • Острые отравления — 200–300 человек (3–5% всех больных) на 100 000 населения в год (для сравнения инфаркт миокарда — 70–80 на 100 000) • Каждый пятый больной с отравлением попадает в стационар в критическом состоянии • Случайные отравления составляют около 80%, суицидальные — 18%, профессиональные — 2% отравлений † В настоящее время в мире регистрируют в среднем около 120 несмертельных и 13 смертельных суицидальных отравлений на 100 000 жителей в год † Психические заболевания — причина 10–15% суицидальных отравлений • Преобладающий возраст † 13–35 лет † В странах Западной Европы и США около 50% отравлений приходится на детей (в России — не более 8%). Основная причина — приём ЛС • Преобладающий пол † Суицидальные отравления — женский † Случайные бытовые отравления (особенно алкогольная и наркотическая интоксикация) — мужской.

Причина. Насчитывают свыше 500 токсичных веществ, вызывающих наибольшее число острых отравлений.

Факторы риска • Алкоголизм, токсикомания, наркомания • Частые стрессы, неблагоприятная семейная обстановка, материальное и бытовое неблагополучие • Напряжённость современных условий жизни, вызывающая у некоторых

людей потребность в постоянном приёме успокаивающих средств • Психические заболевания • Плохо контролируемая продажа ЛС, нецивилизованная реклама • Самолечение, обращение к разного рода знахарям, шарлатанам, внебольничное прерывание беременности • Профессиональные вредности (хронические отравления) • Неправильное хранение ЛС и химических препаратов в домашних условиях (чаще приводит к отравлениям у детей).

Классификации отравлений

- По причине и месту возникновения: † Случайные ‡ Производственные ‡ Бытовые: самолечение, передозировка ЛС, алкогольная и наркотическая интоксикация, угарный газ ‡ Медицинские ошибки † Преднамеренные ‡ Криминальные ‡ Суицидальные.
- По способу поступления яда в организм: † Пероральные (чаще бытовые) † Ингаляционные † Чрескожные (инъекции, укусы змей и насекомых) † Полостные отравления (попадание яда в прямую кишку, влагалище, наружный слуховой проход).
- По клинике: † Острые отравления (возникают при однократном поступлении в организм яда и характеризуются резким началом и выраженными специфическими симптомами) † Хронические отравления (развиваются при длительном, часто прерывистом поступлении ядов в субтоксических дозах) † Подострые отравления (при однократном введении яда в организм клиническое развитие отравления замедленно) наблюдают редко.
- По тяжести: † Лёгкие † Средней тяжести † Тяжёлые † Крайне тяжёлые.

Патогенез — острые отравления можно рассматривать как химическую травму, возникающую при контакте или попадании в организм токсической дозы химического вещества.

- Клинические стадии острых отравлений.
  - † Токсикогенная (ранняя) — специфическое воздействие на организм токсичного вещества (нарушение функции мембран, белков и других рецепторов токсичности).
  - † Соматогенная — адаптационные реакции организма, направленные на ликвидацию нарушений гомеостаза (гипофизарно-адреналовая реакция, лизосомная реакция, централизация кровообращения, реакция системы гемостаза); следовые поражения различных органов, возникающие после удаления или разрушения токсичного агента.
- Виды ядов в зависимости от их органно-тканевой тропности.
  - † Нейротоксические (вызывают нарушение психической деятельности, токсическую кому, удушье, судороги и параличи) — наркотики (кокаин, опиум, диэтиламид лизергиновой кислоты), снотворные средства, алкоголь и его суррогаты, угарный газ, фосфорорганические соединения (хлорофос, карбофос), никотин, анабазин, боевые отравляющие вещества (БОВ, виикс, би-зет, зарин), производные изониазида.

† Кардиотоксические (приводят к нарушениям ритма и проводимости, токсической дистрофии миокарда) — сердечные гликозиды, растительные яды (хинин, аконит), соли бария, калия.

† Пульмонотоксические (вызывают токсический отёк лёгких) — оксиды азота, БОВ (фосген, дифосген).

† Гепатотоксические (обусловливают токсическую гепатопатию) — хлорированные углеводороды (дихлорэтан), ядовитые грибы (бледная поганка), фенолы, альдегиды.

† Нефротоксические (приводят к токсической нефропатии) — соли тяжёлых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота.

† Вещества, нарушающие транспорт и утилизацию кислорода (в связи с гемолизом, метгемоглобинемией, карбоксигемоглобинемией), — анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород, синильная кислота и её производные, угарный газ, БОВ (хлорциан).

† Кожно-резорбтивные (вызывают местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими явлениями) — дихлорэтан, гексахлоран, БОВ (иприт, люизит), кислоты и щёлочи, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема).

† Слезоточивые и раздражающие (раздражают наружные слизистые оболочки) — хлорпикрин, БОВ (си-эс), пары концентрированных кислот и щёлочей.

Диагностика направлена на выявление специфических для вещества или группы веществ симптомов воздействия на организм.

Терапия

Общая тактика — все пострадавшие с клиническими признаками острых отравлений подлежат срочной госпитализации в специализированные токсикологические центры • Ускорение выведения токсичных веществ из организма (активная детоксикация) • Специфическая (антидотная, этиотропная) терапия — проведение активной детоксикации организма • Симптоматическая терапия.

Активная детоксикация организма

• Предотвращение всасывания яда.

† Рвотные средства (апоморфин) или вызывание рвоты раздражением задней стенки глотки. Противопоказания: ‡ Ранний детский возраст (до 5 лет) ‡ Отравление прижигающими ядами (повторное прохождение кислоты или щёлочи по пищеводу может усилить ожог) ‡ Сопорозное или бессознательное состояние.

† Промывание желудка через зонд (особенно важно на догоспитальном этапе). Для промывания желудка используют 12—15 л воды комнатной температуры порциями по 300—400 мл. При тяжёлых отравлениях (особенно наркотическими ядами и ФОС) — повторные промывания желудка каждые 4—6 ч (так как возможно повторное поступление яда в желудок из кишечника

в результате обратной перистальтики и заброса в желудок жёлчи, содержащей ряд неметаболизированных веществ); процедуру завершают при отсутствии токсинов в промывных водах. При коматозных состояниях желудок следует промывать после интубации трахеи, что полностью предупреждает аспирацию рвотных масс.

† Адсорбция отравляющего вещества и выведение токсичного вещества из кишечника.

‡ Адсорбенты (например, активированный уголь, карболен) вводят сразу после промывания желудка и на более поздних сроках (при вторичной экскреции вещества в кишечник) в дозе, превышающей предполагаемое количество токсичного вещества в 5—10 раз (обычно 20—30 г).

‡ Слабительные средства (натрия или магния сульфат, р-р сорбита с активированным углем, вазелиновое масло) применяют при отравлении веществом, медленно всасывающимся в кишечнике, неэффективности или несвоевременности промывания желудка. Слабительные средства не имеют самостоятельного значения для ускоренной детоксикации организма.

‡ Очистительная клизма (применение спорно: возможно усиление всасывания токсинов; высокий риск развития гиперосмолярной комы; неэффективна в первые часы после отравления).

‡ Медикаментозная (10—15 мл 4% р-ра калия хлорида на 40% р-ре глюкозы в/в и 2 мл питуитрина в/м) и электрическая стимуляция кишечника (с помощью специального аппарата).

‡ Прямое зондирование кишечника и введение специальных растворов (кишечный лаваж).

† При ингаляционных отравлениях следует вынести пострадавшего на чистый воздух, обеспечить проходимость дыхательных путей, провести ингаляцию кислорода. Лечение назначают в зависимости от вида вызвавшего отравление вещества.

† При попадании токсичных веществ на кожу — обмывание кожных покровов проточной водой.

† При введении токсичных веществ в полости (в прямую кишку, влагалище, мочевой пузырь) проводят их промывание с помощью клизм, спринцевания и т.д.

• **Патогенетическая терапия**: ускорение выведения токсичного вещества из организма.

† Форсированный диурез.

‡ Компенсация гиповолемии и водная нагрузка: плазмозамещающие р-ры (полиглюкин, гемодез), 5% р-р глюкозы в объёме 1—1,5 л в/в капельно.

‡ Введение диуретиков: 30% р-р мочевины или 15% р-р маннитола в/в струйно в дозе 1 г/кг; фуросемид 80—200 мг в/в.

‡ Продолжение водной нагрузки растворами электролитов; скорость введения р-ра должна соответствовать скорости диуреза (800—1200 мл/ч).

‡ Коррекция нарушений КЩР. Вводят натрия гидрокарбонат (4% р-р 500—1500 мл/сут в/в капельно) — при отравлении химическими веществами с кислой реакцией растворов, барбитуратами, салицилатами, гемолитическими ядами; 5% р-р аскорбиновой кислоты в/в — при отравлении фенциклидином, фенамином и фенфлурамином. Противопоказано при сердечно-сосудистой недостаточности, нарушении функций почек с олигурией, азотемией.

† Плазмаферез. Проводят с помощью центрифуг или специальных сепараторов. Обычно удаляют около 1,5 л плазмы, заменяя её солевыми растворами или свежезамороженной плазмой.

† Детоксикационная гемосорбция — перфузия крови больного через детоксикатор с активированным углем или другим видом сорбента.

† Гемодиализ с использованием аппарата «искусственная почка» (по скорости очищения крови от ядов [клиренсу] в 5—6 раз превосходит метод форсированного диуреза).

‡ Условия для проведения: высокая концентрация отравляющего вещества в плазме; легко разрушаемая связь яда с белком; свободное прохождение отравляющего вещества через диализную мембрану.

‡ Противопоказание — острая сердечно-сосудистая недостаточность.

† Перитонеальный диализ. Используют для выведения токсичных веществ, способных депонироваться в жировых тканях или прочно связываться с белками плазмы. Стерильную диализирующую жидкость, подогретую до 37°С, в количестве 2 л вводят в брюшную полость через вшитую фистулу и заменяют через каждые 30 мин. Метод можно применить при острой сердечно-сосудистой недостаточности. Противопоказания: выраженный спаечный процесс в брюшной полости и поздние сроки беременности.

† Замещение крови реципиента кровью донора. Показано при острых отравлениях химическими веществами, вызывающими образование метгемоглобина, длительном снижении активности холинэстераз, массивном гемолизе. Противопоказание — острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Специфическая (антидотная) терапия эффективна в ранней фазе острых отравлений. Применяют при условии достоверной диагностики вида интоксикации. Основные механизмы действия антидотов • Инактивирующее влияние на токсичное вещество в пищеварительном тракте (например, введение в желудок различных сорбентов) • Взаимодействие с токсичным веществом во внутренних средах организма (например, унитиол, тетацин-кальций, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, пеницилламин для образования растворимых соединений с металлами и выделения их с мочой) • Влияние на метаболизм токсичных веществ (например, этиловый спирт при отравлении метиловым спиртом и этиленгликолем препятствует образованию токсичных метабо-

литов) • Реактивация ферментов (например, реактиваторы холинэстеразы [дипироксим] при отравлении ФОС) • Антагонизм (например, атропина и ацетилхолина, прозерина и пахикарпина) • Уменьшение токсического влияния животных токсинов (антитоксические сыворотки).

Патогенетическая терапия. Направлена на обеспечение жизненно важных функций.

• При нарушениях дыхания.

† Обтурационная форма расстройств. Возникает в результате западения языка, аспирации рвотных масс, резкой бронхореи и саливации.

Необходимо очистить полость рта и глотки, вывести язык языкодержателем и вставить воздуховод. При значительной саливации и бронхорее — 1 мл 0,1% р-ра атропина. При ожогах верхних дыхательных путей необходима срочная нижняя трахеостомия.

† Центральная форма гиповентиляции. Развивается на фоне глубокой комы и проявляется отсутствием или явной недостаточностью самостоятельных дыхательных движений.

Требуется проведение ИВЛ после предварительной интубации трахеи.

† Лёгочная форма. Возникает при развитии патологического процесса в лёгких (токсический отёк лёгких, острая пневмония и др.).

При тяжёлых отравлениях с нарушением функции дыхания показана ранняя антибактериальная терапия. При токсическом отёке лёгких (пары аммиака, хлора, концентрированных кислот, отравления фосгеном и оксидами азота) вводят в/в преднизолон 30—60 мг (при необходимости повторно), 100—150 мл 30% р-ра мочевины (или фуросемид 80—100 мг), проводят оксигенотерапию.

† Гемическая гипоксия (метгемоглобинемия, гемолиз, карбоксигемоглобинемия) и тканевая гипоксия (блокада дыхательных ферментов тканей при отравлении цианидами).

Необходимы ранняя оксигенотерапия и специфическая антидотная терапия.

• При нарушениях функций ССС.

† Токсический шок (низкое АД, бледность кожных покровов, тахикардия и одышка, метаболический ацидоз, снижение ОЦК, центрального венозного давления, уменьшение ударного объёма сердца). Необходимо применение:

‡ Плазмозамещающих жидкостей (полиглюкин) и 10—15% р-ра глюкозы в/в капельно до нормализации АД и центрального венозного давления (иногда до 10—15 л/сут).

‡ Преднизолона в/в до 500—800 мг/сут.

‡ При метаболическом ацидозе — 300—400 мл 4% р-ра натрия гидрокарбоната в/в капельно.

‡ При отравлении прижигающими ядами — наркотических анальгетиков, нейролептаналгезии для купирования болевого синдрома.

‡ При отравлении кардиотоксическими ядами (хинин, пахикарпин и др.), сопровождающемся выраженной брадикардией, нарушениями сердечной проводимости, — 0,1% р-ра атропина (1—2 мл в/в) , 10% р-ра хлорида кальция (5—10 мл).

† Дистрофические изменения миокарда (поздние осложнения отравлений).

Назначают препараты, улучшающие обменные процессы миокарда (витамины, кокарбоксилаза, АТФ и др.).

• При психоневрологических расстройствах.

Необходимо использовать:

† При психозе — аминазин, галоперидол, оксибутират натрия и др.

† При судорожном синдроме — противосудорожные средства (диазепам до 40 мг в/в или в/м). В тяжёлых случаях — наркоз с миорелаксантами.

† При токсическом отёке мозга — диуретики, антигипоксанты, преднизолон.

† При злокачественной гипертермии — лекарственные (литические) смеси (аминазин, дипразин, НПВС), краниоцеребральную гипотермию, повторные поясничные пункции.

• При поражениях почек (токсической нефропатии), возникающих в условиях отравлений нефротоксическими ядами (антифризом, сулемой, дихлорэтаном и др.), гемолитическими ядами (уксусной кислотой, медным купоросом), длительном токсическом шоке на фоне других отравлений, проводят:

† Плазмаферез и гемодиализ в раннем периоде острых отравлений нефротоксическими ядами.

† Коррекцию КЩР: ощелачивание плазмы с одновременным проведением форсированного диуреза (отравления гемолитическими ядами).

† Гемодиализ — при гиперкалиемии, высоком уровне мочевины в крови (выше 2 г/л).

• При поражениях печени (токсических гепатопатиях), возникающих в результате острых отравлений гепатотоксическими ядами (дихлорэтаном, тетрахлоридом углерода), некоторыми растительными ядами и ЛС (мужской папоротник, грибы, акрихин), используют:

† Массивный плазмаферез — удаляют 1,5—2 л плазмы. Это наиболее эффективный способ лечения.

† Гепатопротекторы (например, эссенциале).

† Гемосорбцию.

† В тяжёлых случаях — гемодиализ.

Течение и прогноз • Зависят от вида, концентрации и количества токсичного вещества, пути его поступления в организм, своевременности и адекватности оказанной медицинской помощи • В целом летальность высокая (острые отравления составляют около 30% всех случаев насильственной смерти, уступая по частоте только механическим травмам).

Профилактика • Информирование населения об основных токсичных веществах, симптомах отравления, принципах оказания неотложной помощи • ЛС следует хранить в местах, недоступных для детей, подростков и лиц с неустойчивой психикой • Усложнение конструкции упаковки с сильнодействующими препаратами (в США в 2 раза снизило число отравлений среди детей).

Сокращения • БОВ — боевые отравляющие вещества • ФОС — фосфорорганические средства.

МКБ • **T36—T50** Отравление лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами • **T51—T65** Токсическое действие веществ, преимущественно немедицинского назначения.

Предметный указатель

В предметном указателе на первом месте стоит родовое понятие, видовые понятия организованы как подрубрики родового (например, «Дуга сенильная», но не «Сенильная дуга», «Клетка пенистая», но не «Пенистая клетка»).

А

Аберрация хромосомная, 58
Абсцесс, 143
Авитаминоз, 453
Адаптация, 90. *See also* Глава 19
  к гипоксии, 494
  клеток, 127
Адермин, 469
Азот
  остаточный, 309
Алкалоз, 415
  выделительный, 437
  метаболический, 432
    компенсация, 433
  респираторный, 425
    компенсация, 426
  экзогенный, 441
Алкоголизм, 649
Аллерген, 558
Аллергия, 557
  виды, 559
  патогенез, 563
  стадии, 561
  терапия, 575
  типы, 564
Альбинизм, 70
Альтерация
  клетки, 91
Амилоидоз, 310
Амины
  биогенные, 161
  катехоловые, 162
Аммониогенез, 411
Ангиопатия, 294
  диабетическая, 294
Анемия
  серповидно-клеточная, 71
Аноксемия, 479
Аноксия, 479
Аномалия
  генов-супрессоров, 595
  гортани, 74
  лица, 73
  половых хромосом, 74
  развития, 35, 58
  черепа, 73, 74
  Шедьяка–Штайнбринка–Хигаси, 543
Антивитамины, 451
Антиген, 515
Апоптоз, 90, 120
Атерогенез, 331
  стадии, 331
Атеросклероз, 330
  патогенез, 333
  профилактика, 338
  стадии, 331
  терапия, 338
  факторы риска, 332
Атипизм опухолевый, 603
Аутолиз, 120
Ацидогенез, 411
Ацидоз, 156, 415
  выделительный, 435
  метаболический, 428
    компенсация, 430
  респираторный, 421
    компенсация, 423
  экзогенный, 440

Б

Баланс
  водный, нарушения, 342
  ионный, нарушения. *See* Глава 12
  тепловой, нарушения. *See* Глава 6
Белок(и)
  p27, 602
  p53, 601
  острой фазы, 164, 531
  теплового шока, 133
Биотин, 475
Болезнь(и)
  генные, 62
  Дауна, 73
  иммунной аутоагрессии, 577
  инфекционные, 245
  классификация, 36

митохондриальные, 69
многофакторные, 75
моногенные, 62, 76
накопления, 117
наследственные. *See* Глава 3
классификация, 60
номенклатура, 36
онкологические, 586
полигенные, 77
понятие о, 26
с наследственным предрасположением, 75
стадии, 29
хромосомные, 72
Буфер
гемоглобиновый, 409
гидрокарбонатный, 408
фосфатный, 408

В

Взрыв
метаболический, 187
респираторный, 188
Вирулентность, 248
Вирус
онкогенный, 598
Витамин(ы)
A, 457
B_1, 464
B_{12}, 472
B_2, 467
B_5, 476
B_6, 469
D, 459
E, 460
K, 462
PP, 476
классификация, 449
ВИЧ-инфекция, 547
Волчанка
системная красная, 583
Воспаление, 142, 529. *See also* Глава 5
альтерация, 146
артериальная гиперемия, 174
ацидоз, 156
венозная гиперемия, 175
гиперонкия, 158
гиперосмия, 157
ишемия, 173
медиаторы, 160
липидные, 166
механизмы развития, 145
острое, 195
принципы терапии, 199
реакции сосудистые, 172
стаз, 176
фагоцитоз, 184
хроническое, 193
экссудат, 178
экссудация, 176
эмиграция лейкоцитов, 180
этиология, 143

Г

Галактоземия, 273
Гемоглобин
S, 71
Гемоглобинопатия
S, 71
Геном митохондрий, 69
Гибернация, 243
Гибридизация
блот, 84
ДНК, 84
Гипервитаминоз, 456
A, 458
B_1, 472
D, 460
K, 464
Гипергидратация, 352
гиперосмоляльная, 353
гипоосмоляльная, 352
изоосмоляльная, 355
Гипергликемия, 273
Гиперемия
артериальная, 174
венозная, 175
Гиперкалиемия, 387
Гиперкальциемия, 393
Гиперлипопротеинемии, 329
Гипермагниемия, 401
Гипернатриемия, 381
Гиперонкия, 158
Гиперосмия, 157
Гипертермия, 201
Гиперурикемия, 312
Гиперфосфатемия, 397
Гиперхлоремия, 386
Гиперчувствительность
классификация, 563

типы, 563
Гиповитаминоз, 453
A, 457
B_1, 465
B_{12}, 473
B_2, 468
B_5, 476
B_6, 470
D, 459
E, 461
K, 463
PP, 477
Гипогидратация, 344
гиперосмоляльная, 347
гипоосмоляльная, 345
изоосмоляльная, 348
Гипогликемия, 267
Гипокалиемия, 390
Гипокальциемия, 395
Гипоксия. *See* Глава 15
адаптация на, 494
гемическая, 487
дыхательная, 483
классификация, 479
патогенез, 481
перегрузочная, 492
проявления, 481
расстройства при, 503
смешанная, 493
субстратная, 492
терапия, 510
тканевая, 489
циркуляторная, 485
этиология, 481
Гипомагниемия, 402
Гипонатриемия, 383
Гипотермия, 235
искусственная, 243
Гипофосфатемия, 399
Гипохлоремия, 386
Гистамин, 161, 531
Гликогенозы, 272
Голодание, 303
Гомеостаз, 89

Д

Делирий, 709
Диабет
галактозный, 273
сахарный, 276
классификация, 276
осложнения, 291
патогенез, 283
проявления, 288
терапия, 300
этиология, 279
Дисвитаминоз, 456
Дислипопротеинемии, 327
Диспигментоз, 116
Дисплазия, 118
Диспротеиноз, 114, 310
Дистрофия, 113
алиментарная, 304
белковая, 114
липидная, 114
минеральная, 117
пигментная, 116
углеводная, 115
ДНК
гибридизация, 84
клонирование, 84
Дыхание
Куссмауля, 418

З

Защита
антиоксидантная, 103
иммунная, 514
неспецифическая, 527
противоинфекционная, 259
неспецифическая, 260
специфическая, 263
противоопухолевая, 615
Здоровье, понятие о, 32

И

Изменчивость, 52
Иммунитет, 517
гуморальный, 523
клеточный, 525, 575
Иммунодефицит, 541
вариабельный общий, 545
тяжёлый комбинированный, 544
Иммунопатология. *See* Глава 16
Индекс
Брока, 318
идеальной массы тела, 318

Интерлейкин, 163
Интерферон, 164, 537
Инфекция. *See* Глава 7
  ВИЧ-инфекция, 547
Истощение, 323

К

Каннабизм, 627
Канцероген
  биологический, 598
  физический, 599
  химический, 596
Канцерогенез. *See* Глава 17
  химический
    этапы, 597
  этапы, 602
Кариотипирование, 83
Кахексия, 323, 614
Квашиоркор, 303
Кетоацидоз, 292
Кинины, 169, 531
Кислород
  формы активные, 101
Кислота
  никотиновая, 476
  пантотеновая, 476
  фолиевая, 474
Классификация
  TNM, 590
  болезней, 36
  нарушений сознания, 708
  наследственных болезней, 60
  степени угнетения сознания, 708
Клетка
  NK, 521
  адаптация, 90, 127
  альтерация, 91. *See also* Глава 4
  антигенпредставляющая, 522
  апоптоз, 90, 120
  гибель, 90, 119
  дендритная, 522
  иммунокомпетентная, 518
    В-лимфоцит, 519, 525
    Т-лимфоцит, 520, 521, 526
    Т-супрессор, 521
    Т-хелпер, 521, 524
  Лангерханса, 522
  лизис, 90
  некроз, 90, 119
  патология. *See* Глава 4
  повреждение, 91. *See also* Глава 4
Кокаинизм, 627
Коллапс, 683
  общий патогенез, 685
  ортостатический, 687
  постгеморрагический, 687
  проявления, 685
  токсико-инфекционный, 688
Кома, 708, 710
  апоплексическая, 718
  гипергликемическая, 293
  гиперосмолярная, 293
  гипогликемическая, 270, 293
  гипохлоремическая, 720
  кетоацидотическая, 292
  типы, 706
  травматическая, 717
Комменсализм, 247
Комплемент, 532
Коэффициент
  Q10, 240
  атерогенности, 328
  вант Хоффа, 240
  дыхательный, 322
  конкордантности, 76
  наследуемости, 76
  средовых факторов, 76
  температурный, 240
  холестериновый, 328
  Хольцингера, 76
Кривая
  температурная, 222
Кровоток
  централизация, 496
Круг порочный, 46, 240, 421, 678

Л

Лейкокин, 164
Лейкотриен, 166, 167, 531
Лейкоцит
  миграция направленная, 182
  эмиграция, 180
Лептин, 322
Лизис, 90, 120
Лимфоцит
  В-лимфоцит, 519, 525
  NK-лимфоцит, 521
  Т-лимфоцит, 520

цитотоксический, 521, 526
Т-супрессор, 521
Т-хелпер, 521, 524
Липидоз, 114, 326
Липодистрофия, 326
Липополисахарид, 216, 249
Липопротеин, 327
Лихорадка, 215

М

Маркёр
CD, 519
14, 250
95, 90, 122
опухолевый, 592
Медиатор(ы)
воспаления, 160, 531
клеточные, 161
плазменные, 169
Метаплазия, 118
Метод
близнецовый, 83
клинико-генеалогический, 82
клинико-синдромологический, 82
Моносомия, 74
Муковисцидоз, 71
Мутаген, 55
Мутаци*, 54
генные, 57
геномные, 59
хромосомная, 58
Мутуализм, 247

Н

Наркмания
виды, 626
опийная, 628
Наркомания. *See* Глава 18
Нарушени*
баланса
воды, 105
ионов, 105
белкового обмена. *See* Глава 9
водного обмена. *See* Глава 11
генетические, 108
ионного баланса. *See* Глава 12
кислотно-щелочного
равновесия. *See* Глава 13
липидного обмена. *See* Глава 10
обмена витаминов. *See* Глава 14
обмена нуклеиновых кислот, 311
сознания, 707
виды, 709
делирий, 709
классификация, 708
кома, 710
сопор, 709
Ступор, 710
теплового баланса. *See* Глава 6
углеводного обмена. *See* Глава 8
Наследование
аутосомно-доминантное, 64
аутосомно-рецессивное, 65
голандрическое, 68
митохондриальное, 69
сцепленное с хромосомой X, 66
сцепленное с хромосомой Y, 68
Наследственность, 51
Невропатия
диабетическая, 296
Недостаточность
сердечная
отёк, 367
Нейропептид
Y, 322
Некробиоз, 119
Некроз, 90, 119
Нефропатия
диабетическая, 299
Ниацин, 476
Никотинамид, 476
Нозология, 24, 26
задачи, 26
общая, 24, 25. *See also* Глава 2
основные понятия, 26
Номенклатура болезней, 36
Норма, понятие о, 33

О

Обмен
белков, нарушения. *See* Глава 9
витаминов, нарушения. *See* Глава 14
воды, нарушения. *See* Глава 11
липидов, нарушения. *See* Глава 10
нуклеиновых кислот, нарушения. *See* Глава 9
углеводный, нарушения. *See* Глава 8

Оглушение, 708, 709
Ожирение, 317
Онкоген, 601
Онкогенез. *See* Глава 17
Онкосупрессор, 601
  p53, 601
Опсонизация, 187
Опухоль
  прогрессия, 611
  рецидив, 611
  терапия, 619
Отёк, 357
  классификация, 357
  лёгкого, 370
  патогенез, 358
  почечный, 372
  при сердечной недостаточности, 367
  терапия, 377
Отравление, 723
  наркотическими анальгетиками, 643
  нейролептиками, 645
  снотворными, 646
  транквилизаторами, 646
Охлаждение, 235

П

Паразитизм, 247
Паранекроз, 119
Парапротеинемия, 309
Патогенез
  общий, 45. *See also* Глава 2
Патологическ*
  процесс, понятие о, 34
  реакция, понятие о, 34
  состояние
    понятие о, 35
  толерантность, 555
Патология
  клетки. *See* Глава 4
  процесс типовой, 17
  форма типовая, 19
Патофизиология
  задачи, 19
  методы, 20
  разделы, 23
Пеллагра, 477
Переносчик трансмембранный
  пирувата, 96
Пиридоксин, 469
Пирогены, 216
  липополисахариды, 216
Пиротерапия, 234
Повреждающие факторы, 37
Повреждение
  клетки, 91
    адаптация, 128
    механизмы, 95, 128
    причины, 91
    устойчивость, 135
  мембран, 99
  ферментов, 99
Подагра, 312
Порок(и)
  развития, 77
    врождённые, 77
Посредники вторые, 111
Предболезнь, 29
Простагландин, 167, 531
Протеинемия, 308
Протоонкоген, 601
Профилактика
  патогенетическая, 49
  этиотропная, 44
Процесс
  адаптационный, 658
  инфекционный. *See* Глава 7
  патологический, понятие о, 34
  типовой, 17

Р

Равновесие
  кислотно-щелочное. *See* Глава 13
    буферы, 408
    компенсированность, 415
    показатели, 406
    расстройства, 414, 416, 418
Расстройств*
  энергетического обеспечения, 96
Реактивность организма, 41
Реакци*
  аллергические, 557
    виды, 559
    патогенез, 563
    стадии, 561
    терапия, 575
    типы, 564
  гипертермические, 230
  гипогликемическая, 270

полимеразная цепная, 85
патологическая, понятие о, 34
свободнорадикальные, 100
стрессовая, 665
трансплантат против хозяина, 556
Ремиссия, 32
Ретинол, 457
Ретинопатия
диабетическая, 298
Рецептор(ы), 111
мембранный, 111
сиротский, 111
ядерный, 111
Рецидив, 31
Рибофлавин, 467
Родословная, 83

С

Синдром
адаптационный, 660
гиперосмоляльный, 354
гипогликемический, 270, 275
гипоосмоляльный, 353
голых лимфоцитов, 545
Дауна, 73
Йова, 546
КиммельштиляУилсона, 299
Кляйнфелтера, 74
кошачьего крика, 74
Марфана, 70
Незелофа, 546
паранеопластический, 613
Патау, 73
приобретённого иммунодефицита, 547
ретикулярной дисгенезии, 543
ШедьякаШтайнбринкаХигаси, 543
Шерешевского–Тёрнера, 75
Эдвардса, 73
Система
антиоксидантная, 103
иммунная, 514, 517
комплемента, 532
микробицидная, 261, 536
СКВ, 583
Сопор, 708, 709
Сопряжение
окисления и фосфорилирования, 97
хемиоосмотическое, 97
Состояни*
гипертермические, 201
гипотермические, 235
иммунодефицитные, 541
коматозные, 706
лихорадочные, 215
патологическое, понятие о, 35
терминальное, 673
экстремальные. *See* Глава 20
Сперматозоид, 97
СПИД, 547
Стади*
болезни, 29
рака, 589
Стаз, 176
Стресс, 664. *See also* Глава 19
Ступор, 710

Т

Таксис, 182
Тезаурисмоз, 117
Тельце
апоптозное, 121
Терапия
патогенетическая, 49
этиотропная, 44
Термогенез, 220
Тиамин, 464
Токоферол, 460
Токсикомания, 637. *See also* Глава 18
виды, 629
Токсин(ы), 249
Толерантность, 554
искусственная, 556
патологическая, 555
физиологическая, 554
Трансформация опухолевая, 600
Трисомия
частичная, 73
X, 75
9p+, 73
13, 73
18, 73
21, 73
Тургор, 360

У

Удар
солнечный, 212

тепловой, 209

Ф

Фагоцит(ы), 185
Фагоцитоз, 184
  и иммунные реакции, 190
  иммунный, 187
  незавершённый, 189
  стадии, 186, 534
Фактор(ы), 142, 143
  бактерицидные, 260
  Касла, 472
  патогенности, 248
  повреждающие, 37
Фенилкетонурия, 70
Феномен
  Артюса, 14
  краевого стояния лейкоцитов, 176
  централизации кровотока, 496
Фиброз
  кистозный, 71
Флегмона, 143
Фолацины, 474
Фосфорилирование
  АДФ, 97
  окислительное, 97
Фруктоземия, 273

Х

Хемокины, 164
Хемотаксис, 182
Холекальциферол, 459

Ц

Цианкобаламин, 472
Циклооксигеназа, 166
Цитокины, 163

Ш

Шкала
  Глазго, 708
  угнетения сознания, 708
Шок, 689
  виды, 690
  общий патогенез, 690
  ожоговый, 701
  стадии, 690
  терапия, 705
  травматический, 702
  этиология, 689

Э

Экзотоксины, 250
Экссудат, 178
Экссудация, 176
Экстремальные состояния. *See* Глава 20
Эмиграция лейкоцитов, 180
Эндотоксины, 249
Этиология
  общая, 37. *See also* Глава 2